

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Holldack

**Vergleich der Serumelektrophorese auf Acetatfolie
mit der Takata-Reaktion nach Mancke Sommer
an Hand von pathologisch-anatomisch
diagnostizierten Lebererkrankungen
und einer Paraproteinämie**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Klein
aus Berlin

1975

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Holldack

**Vergleich der Serumelektrophorese auf Acetatfolie
mit der Takata-Reaktion nach Mancke Sommer
an Hand von pathologisch-anatomisch
diagnostizierten Lebererkrankungen
und einer Paraproteinämie**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Klein

aus Berlin

1. Referent: Professor Dr. med. Klaus Hollack
2. Referent: Professor Dr. med. Hans-Joachim Dulce

Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 1975

Meinen Eltern gewidmet.





Herrn Professor Dr. med. Klaus Holldack danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Mühe der Kontrolle der Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. Horst Kaehler, Leiter des Chemischen Instituts des Städtischen Krankenhauses Neukölln, der mir die laborchemischen Arbeitsplätze für die Anfertigung der Untersuchungsreihen zur Verfügung stellte.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	1
Eiweißuntersuchungsmethoden	3
Takata-Reaktion nach Mancke Sommer	4
Elektrophorese	8
Untersuchungsergebnisse	33
Fettleber	35
Chronische Hepatitiden	42
Leberzirrhose	58
Plasmocytom	69
Zusammenfassung	73
Literatur	75

E I N L E I T U N G

Diese Arbeit soll an Hand von histologisch und bioptisch gesicherten Lebererkrankungen, und in Bezug auf eine Paraproteinämie vergleichen, inwieweit die Ergebnisse der abgestuften Takata-Reaktion nach Mancke-Sommer und die Elektrophorese auf Celluloseacetatfolie übereinstimmen, und welche Aussagen sich durch sie über den Verlauf der Erkrankungen machen lassen.

Anlaß für die Untersuchungen sind die unterschiedlichen Ansichten, welcher Labormethode in der Eiweiß-Routinediagnostik der Vorzug zu geben ist.

Kienholz (25) empfiehlt noch 1972 für das Praxislaboratorium eine der folgenden Serumlabilitätsproben: Thymoltrübungstest, Takata Ara Reaktion oder Kadmiumsulfatreaktion. Seine Begründung lautet: "Weil sie spezifisch genug, ausreichend empfindlich, einfach, schnell, billig und unter Umständen ohne Photometer durchzuführen sind." Weiterhin schreibt er: "Die Serum-elektrophorese eignet sich kaum für das Praxislabor, weil sie schwierig ist, einen relativ großen und teuren Apparatenaufwand verlangt und mit erheblichen Unkosten verbunden ist, wenn es nicht gelingt, eine genügende Anzahl von Elektrophoresen an einem Tag durchzuführen."

Dazu sei hier folgendes bemerkt: Die Takata-Reaktion ist nur dann einfach und schnell, wenn sie photometrisch ausgewertet wird (35, 36).

Eine ganz andere Meinung vertritt Wildhirt (75). Für ihn ist die Mehrzahl der Eiweißlabilitätstests überholt und nur noch von historischem Interesse. Er berichtet unter anderem: "Die Fortentwicklung der Elektrophorese in Form der Azetat-Folien-Elektrophorese machte das Verfahren noch einfacher und vor allem rascher und verlässlicher, so daß in den letzten Jahren immer wieder die Frage diskutiert wird, ob angesichts der Möglichkeit der Serum-Elektrophorese, die Durchführung anderer

Eiweißlabilitätstests überhaupt noch notwendig und sinnvoll ist, eine Frage, die nicht zuletzt auch aus wirtschaftlichen Gründen berechtigt ist."

Hegglin (20) weist noch auf den diagnostischen Wert einiger Labilitätsproben hin, während M. Schmidt (8) feststellt:

"Die Labilitätsproben dienten als vorläufiger Behelf, als man noch lange Zeit auf das Ergebnis der Elektrophorese warten mußte."

In einer nur wenig älteren Literaturangabe (59) wurde die Aussagefähigkeit der Serumlabilitätsproben beispielsweise so beurteilt, daß bei Leberparenchymerkrankungen die Serumlabilitätsproben auch bei bekanntem Elektrophoresediagramm zumeist nicht entbehrlich sind.

EIWEIßUNTERSUCHUNGS - METHODEN

Die verschiedenen Verfahren zur Eiweißbestimmung kann man nach folgenden Gesichtspunkten unterteilen:

A) Allgemeine Testmethoden

1.) Chemische Methoden

Das sind die Gesamtproteinbestimmung nach Kjeldahl, die Biuretmethode nach Weichselbaum und die Aminosäurensequenzanalyse der Proteine.

2.) Physikalisch-chemische Methoden

Dazu gehören die verschiedensten Fällungsreaktionen, u.a. die Grenz flockungsreaktion nach Mancke-Sommer, die Fraktionierungen mit Äthylalkohol nach Cohn und die mit Äther nach Kekwick.

3.) Physikalische Methoden

Sie umfassen zum Beispiel folgende Verfahren: Elektrophorese, Chromatographie, Ultrazentrifugierung, Viscosimetrie, Osmometrie, spezifisches Gewicht und Nephelometrie.

B) Spezielle Testmethoden

1.) Immunchemische Methoden

Sie dienen zur qualitativen und quantitativen Bestimmung einzelner Eiweißfraktionen und umfassen zum Beispiel die Immunelektrophorese, Komplementbindungstest, Antikörperverbrauchstest.

2.) Enzymologische Untersuchungen.

3.) Isotopen- und Farbstoffmarkierungen.

Die klinische Bedeutung dieser Untersuchungsverfahren ist recht unterschiedlich. Es kommt in der Medizin immer auf die krank-

heitsspezifischen bzw. differentialdiagnostischen Schlüsse, die man aus einer Analyse ziehen kann, sowie auf die Schnelligkeit, mit der das Ergebnis zur Stelle ist, an.

A. Die Takata-Reaktion nach Mancke Sommer.

Im Jahre 1925 gab Takata (65) die nach ihm benannte Sublimatfällungsreaktion im Serum zur Differentialdiagnose zwischen lobärer und lobulärer Pneumonie an. Es stellte sich aber bald heraus, daß die Ergebnisse nicht mit den Krankheitsbildern korrelierten. Staub und Jezler (22,58) vereinfachten 1928 die Reaktion und veröffentlichten sie als sogenannten Leberfunktionstest. Im Laufe der Zeit erfreute sich diese Untersuchung immer größerer Beliebtheit. Sie war technisch einfach durchführbar. Man benötigte im Prinzip nur einige Reagenzgläser, Kochsalz, Sublimat und höchstens zwei Milliliter Serum. Außerdem korrelierten die positiven Reaktionsausfälle mit einer Erkrankung der Leber. Die Untersuchung wurde noch verschiedentlich abgewandelt, und eine dieser Modifikationen ist die abgestufte Takata-Reaktion nach Mancke und Sommer (41).

Das Reaktionsprinzip beruht auf der eiweißfällenden Wirkung des Sublimats (HgCl_2). Für die Entstehung der Fällung kommt es auf das Verhältnis der Serumbestandteile zueinander an. Verminderte Albumine und insbesondere vermehrte Gamma-Globuline führen zu einer Ausflockung mit Sublimat (78). Dabei ist die Sublimat-Konzentration der Gamma-Globulin-Konzentration umgekehrt proportional (27,40,71). Nach Wuhrmann und Märki (82) sind für den positiven Labilitätsausfall die Gamma-G- und die Gamma-M-Immunglobuline verantwortlich zu machen, während vermehrte Beta₁- und Gamma-A-Immunglobuline einen stabilisierenden Effekt auf das Serumkolloidsystem ausüben. Nach den Untersuchungen von Knedel und Bube (27) haben auch die Alpha₂-Globuline eine kolloidstabilisierende Wirkung. Sie fanden bei gleichzeitiger Alpha₂- und Gamma-Globulinvermehrung pseudonormale Takata-Reaktionen. Knedel (26) zeigte außerdem, daß isolierte Glycoproteidfraktionen des

Alpha₁- und Alpha₂-Globulinbereiches, aus Seren von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen, eine stärkere kolloidstabilisierende Wirkung haben, als Alpha-Globulinfraktionen eines Gesunden.

In dem zu untersuchenden Serum enthaltene Nichteiweißstoffe, sowie das Reaktionsmilieu (pH-Wert, Temperatur, Licht, Ionenkonzentration), und selbst die Reihenfolge und Geschwindigkeit der Reagenszugabe, beeinflussen, in nicht immer im klinischen Laborbetrieb kontrollierbarer Weise, den Ausfall der Labilitätsprobe (3, 21, 37).

Arbeitsvorschrift:

In 8 Reagensröhrchen werden in der angegebenen Reihenfolge

1. je 0,1 ml Blutserum,
 2. jeweils steigende Mengen 0,9 %iger NaCl-Lösung,
 3. je 0,4 ml 10 %ige Na₂CO₃-Lösung,
 4. jeweils fallende Mengen 0,25 %ige HgCl₂-Lösung,
- gegeben.

Nach jeder Substanzzugabe gut durchmischen und anschließend, nach vierundzwanzigstündiger Stehenlassen im Kühlschrank, ablesen bis zu welcher Sublimat-Konzentration eben noch ein flockiger Bodensatz wahrnehmbar ist. Irreführungen werden nicht berücksichtigt. Die Sublimatkonzentrationen in den einzelnen Röhrchen sind in der anschließenden Tabelle enthalten (21).

Röhrchen		1	2	3	4	5	6	7	8
Serum	ml				Je 0,1				
0,9 % NaCl	ml	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
10 % Na ₂ CO ₃	ml				Je 0,4				
0,25 % HgCl ₂	ml	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3
HgCl ₂ -Konz. in mg%		100	90	80	70	60	50	40	30

Klinische Bewertung in Anlehnung an Riva (53):

Es wird die geringste Sublimatkonzentration angegeben, bei der noch eine Ausflockung erfolgt.

1. Kein Ausfall und Serumflockung

bis 80 mg% HgCl_2 : negativ

2. Serumflockung bis 70 mg% HgCl_2 : positiv

3. Serumflockung bis 50 mg% HgCl_2 : stark positiv

Da die Takata-Reaktion und ihre Modifikationen unspezifische Eiweißfällungsanalysen sind, besagt ein positiver Ausfall nur, daß die Serumzusammensetzung verändert ist. Dahinter können sich die unterschiedlichsten krankhaften Geschehen verbergen, z.B. Leberparenchymschäden, Nierenerkrankungen, schwere Organprozesse mit Umbauvorgängen, Neoplasien, Paraproteinämien, Infektionen, Intoxikationen und Kollagenosen. Bei der Beurteilung der Takata-Reaktion muß man beachten, daß die Untersuchung nicht immer gesetzmäßig im Sinn einer Globulin-Reaktion ausfällt. Sie kann auch bei ein und demselben Patienten unverständlich wechselhaft ausfallen. Auf die verschiedenen Möglichkeiten, die den Reaktionsausfall beeinflussen können, wurde schon hingewiesen. Aus den angeführten Gründen spricht ein negativer Ausfall bei bestehenden klinischen Verdachtsmomenten nie gegen eine Erkrankung.

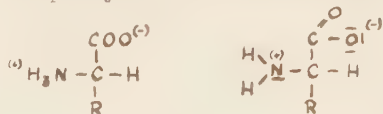
Trotz dieser Einschränkungen war die Takata-Reaktion in der Modifikation nach Mancke und Sommer für lange Zeit, im Verhältnis zum labortechnischen Aufwand, eine brauchbare Methode. Positive Ergebnisse korrelierten in einer derartigen Häufigkeit mit Leberparenchymschäden, daß sie für eine kurze Zeit sogar fälschlicherweise als Leberfunktionsprobe apostrophiert wurde. Schließlich werden die Gamma-Globuline im lymphoplasmaretikulären System produziert und nicht von den Leberzellen.

Um mit Hilfe der Labilitätsproben doch noch zu einer Organ- und Krankheitsspezifität zu gelangen, stellte man aus mehreren dieser Reaktionen sogenannte Testbatterien zusammen und analysierte

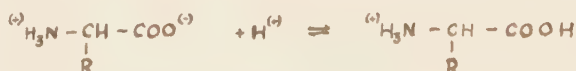
ein Serum gleichzeitig auf verschiedenen Wegen. Doch die Ergebnisse waren unübersichtlich. Die einer jeden Untersuchungsmethode anhaftenden systematischen Fehler summierten sich und der Aufwand stand in keiner Relation mehr zum Ergebnis.

B. Die Elektrophorese

Die Aminosäuren enthalten mindestens zwei ionisierbare Gruppen. Sie sind Ampholyte.



Wenn sie Protonen abgeben, wirken sie als Säure und wenn sie Protonen aufnehmen, reagieren sie als Base. Ist die gleiche Anzahl von Carboxyl- und Aminogruppen ionisiert, so heben sich die negativen und positiven Ladungen auf. Das Molekül verhält sich elektrochemisch neutral. Der zugehörige pH-Wert wird isoelektrischer Punkt genannt. Ist der Lösungsmittel-pH-Wert kleiner als der isoelektrische Punkt, d.h. haben wir eine höhere Wasserstoffionenkonzentration, so wird die Aminosäure zu einem Kation.



Steigt der pH-Wert über den isoelektrischen Punkt, so reagiert die Aminosäure als Anion.



Grundbaustein der Proteine sind die Aminosäuren. Verknüpft sind sie durch die Peptidbindung, und zwar grundsätzlich unverzweigt, da immer eine Alpha-Aminogruppe mit der benachbarten Carboxylgruppe der nächsten Aminosäure formal unter Wasserabspaltung zusammentritt. Die funktionellen Gruppen (Imidazol-, Sulfhydryl-, Epsilonamino-, Pyrrolidin-, Guanidino-, sowie phenolische und aliphatische Hydroxyd-Gruppen) liegen in den Seitenketten R der Aminosäuren. Sie führen in Form von weiteren kovalenten Bindungen, Wasserstoffbrückenbindungen, Ionenbindungen und apolaren Bindungen, zu den spezifischen Strukturen höherer Ordnung der verschiedenen Proteine.

Der Ladungszustand der Proteine hängt von den vorhandenen freien, ionisierbaren Gruppen und vom pH-Wert des Reaktionsmilieus ab. Ein Maß dafür ist der isoelektrische Punkt, an dem die Bruttoladung des Proteins Null beträgt. Dieser Punkt wird bestimmt, indem man ein Protein bei verschiedenen pH-Werten im elektrischen Feld wandern läßt und die unterschiedlichen Wanderungsrichtungen und Wanderungsgeschwindigkeiten ausmißt. Beim pH-Wert der Elektroneutralität bewegt sich das Proteinmolekül nicht im elektrischen Feld.

Für die Serumelweiße hat man nach Grosse-Brockhoff (19) und Schultze und Heremans (63) folgende isoelektrische Punkte festgestellt:

Praealbumin	4,7
Albumin	4,9
α_1 -Lipoprotein	5,2
α_1 -Seromucoid	2,7
α_1 -Antitrypsin	4,0
Thyroxine-binding Globulin	4,0
Haptoglobulin 1 - 1	4,1
Haptoglobulin 1 - 2	4,1
Ceruloplasmin	4,4
Cholinesterase	3,0
α_2 -Makroglobulin	5,4
α_2 -Lipoprotein	5,4
$\alpha_{1,2}$ -Glycoprotein	4,1; 4,3
Zn- α_2 -Glycoprotein	3,8
β_1 -Lipoprotein	5,4
Transferrin	5,8; 5,9
Fibrinogen	5,8
Plasminogen	5,6
γ -Globuline	6,3 - 7,3
γ -G-Immunglobuline	5,8 - 7,3

Das bedeutet, daß die Serumelweiße bei basischen pH-Werten Anionen sind und im elektrischen Feld zur Anode wandern.

Der zurückgelegte Weg pro Zeiteinheit eines Proteins, bei konstanter elektrischer Feldstärke, ist im besonderen abhängig von der Summe seiner elektrischen Ladungen und der Größe und Form des Moleküls; außerdem auch von pH und der Ionenstärke der Pufferlösung und von der Temperatur und Viskosität des Lösungsmittels.

Das Prinzip der Elektrophorese beruht darauf, daß man ein Eiweißgemisch auf Grund der elektrischen Ladung und der Geometrie seiner Bestandteile in verschiedene Proteinfraktionen trennt. Daraus darf aber nicht geschlossen werden, daß die Fraktionen identische Eiweißmoleküle enthalten. Zur Charakterisierung der Proteine gehören noch weitere physikalische Parameter und vor allem die Aminosäuresequenzanalyse.

Die Wanderungsgeschwindigkeit v eines Proteins im elektrischen Feld ist dem Produkt aus Ladung e der Teilchen und der Feldstärke H $\left[\frac{V}{cm} \right]$ proportional. Die Ladung e ist abhängig vom pH-Wert des Lösungsmittels, die Feldstärke H ist je nach Versuchsanordnung variabel. Man bestimmt deshalb die Geschwindigkeit pro Feldstärke und nennt sie die Beweglichkeit u des Proteins.

$$u = \frac{v}{H}$$

$$u \sim e$$

$$u = k \cdot e$$

k ist eine Konstante, die von den Eigenschaften der Proteine und von den Versuchsbedingungen abhängt. Dazu zählen die oben erwähnten Faktoren und die Art des Trägermaterials. Viskosität, Ionenstärke und pH-Wert bleiben unverändert, wenn man immer wieder den gleichen Puffer benutzt.

Verschiedene Elektropherogramme sind nur dann miteinander vergleichbar, wenn sie unter gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt worden sind, d.h. pH, Ionenstärke, Temperatur und Viskosi-

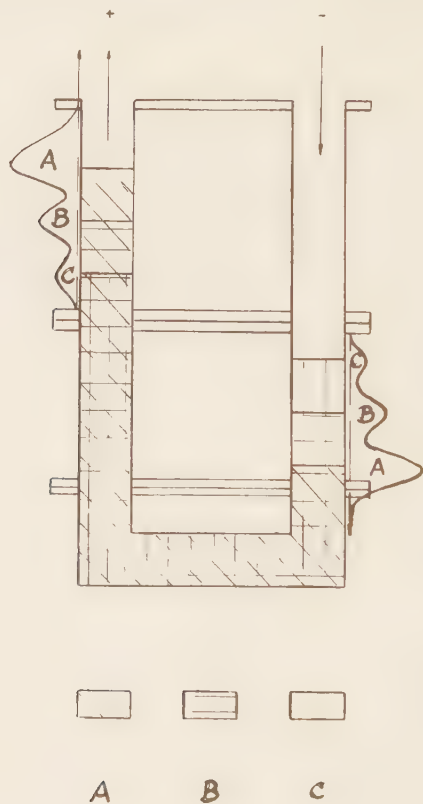
tät des Lösungsmittels müssen konstant sein.

Auf die spezielle Arbeitsanleitung für die Celluloseacetatfolien-Elektrophorese (= CAF-Elektrophorese) wird später eingegangen. Jetzt soll kurz die Entwicklung der Elektrophorese verfolgt werden.

Die ersten Versuche über die Wanderung von Eiweißlösungen im elektrischen Feld stammten von Hardy und Michaelis aus dem Jahre 1905. Svedberg und Mitarbeiter, unter ihnen Arne Tiselius, begannen 1923 damit einen Elektrophoreseapparat zu konstruieren, der reproduzierbare Ergebnisse lieferte. Gefordert wurde, daß die Wanderung der Proteinkomponenten gleichmäßig erfolgte und eine Vermischung der gebildeten Fraktionen unterblieb. Außerdem mußte man eine Möglichkeit finden, diese Komponenten optisch einwandfrei zu registrieren. Diese Bedingungen konnte Tiselius (69) schließlich 1937 erfüllen.

Im Prinzip bestand seine Apparatur aus einem U-Rohr, dessen obere Schenkel gegenüber der unteren verschieblich angeordnet waren. Die oberen Schenkel wurden mit einer Pufferlösung beschickt, der kommunizierende Teil des U-Rohrs enthielt das Serumweißgemisch. Diese Küvettenanordnung war deshalb notwendig, um eine möglichst klare Fraktionierung der Eiweißbestandteile zu erreichen. Dazu benötigt man jedoch zu Beginn der Elektrophorese eine deutliche Trennlinie zwischen dem Serumgemisch und der Pufferlösung, und keinen sich über mehrere Zentimeter erstreckenden undefinierbaren Mischungsbereich der beiden Substanzen. Eine weitere Schwierigkeit war die pH-Konstanz des Reaktionsmilieus. Die Elektrolyseprodukte, die an den Elektroden während der Elektrophorese entstehen, dürfen nicht in die Reaktionsküvetten gelangen. Aus diesem Grund tauchten die Elektroden in extra Reagenzgläser, die mit Puffer gefüllt, mit dem U-Rohr in Verbindung standen. Um während der ganzen Versuchsdauer eine konstante Temperatur zu halten, wurde die ganze Apparatur in einen Thermostaten getaucht.

A, B und C sind die Komponenten eines mit Pufferlösung dialysierten Proteingemisches. Die Trennung des Gemisches erfolgt in einer U-förmigen Glasküvette.



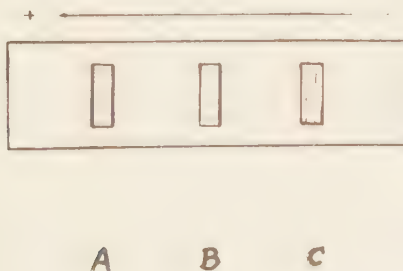
Abgesehen von der Arbeitsintensität und Kompliziertheit, hatte diese sogenannte freie Elektrophorese einen wesentlichen Nachteil: Nur die oberste Schicht in den Schenkeln des U-Rohrs stellte eine reine Fraktion im Sinn der Elektrophorese dar. Alle übrigen Schichten sind Gemische aus den Komponenten des Serums.

Ein weiterer Nachteil war, daß man das Serum bei $+2^{\circ}\text{C}$ mindestens 48 Stunden mit großen Mengen des Puffers dialysieren mußte. Die reine Trennungszeit für das aufbereitete Serum betrug dann allerdings nur noch 60 bis 90 Minuten (51).

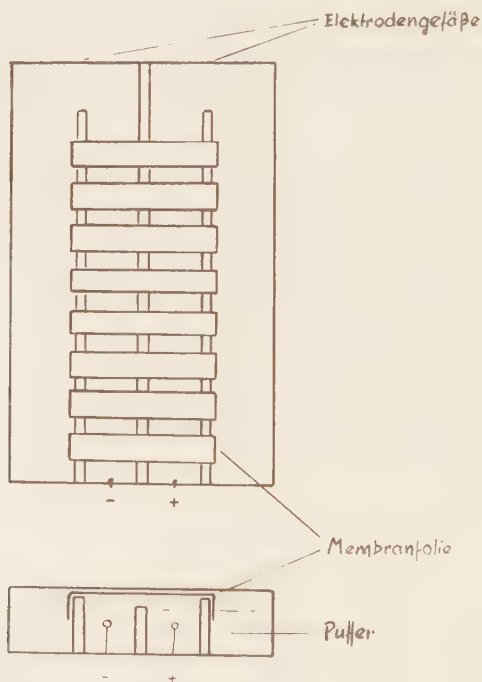
Um die Dauer der Untersuchung zu verkürzen und die benötigte Mindestmenge an Analysensubstanz zu senken, entwickelte man Halb- mikro- und Mikromethoden. Sie waren jedoch auch noch zu kompliziert, um routinemäßig in Krankenhauslaboratorien ihre Anwendung zu finden. Reihenuntersuchungen waren fast unmöglich, da in einer Apparatur immer nur ein Serum untersucht werden konnte.

Es wurde viel experimentiert, um diese Schwierigkeiten aus dem Weg zu räumen. Einen wichtigen Anstoß gaben Consden, Gordon und Martin (6), als sie 1944 die Papierchromatographie auf Filterpapier beschrieben. In den Jahren 1948 bis 1950 arbeiteten dann verschiedene Autoren unabhängig voneinander die papierelektrophoretische Trennung der Serumproteine aus.

Der entscheidende Unterschied zwischen der Zonenelektrophorese und der freien Elektrophorese war der, daß das Serum auf einem festen Trägermedium in einzelne Fraktionen getrennt wurde.



Als Trennkammern dienten jetzt zwei nicht miteinander in Verbindung stehende Behälter. Der eine enthielt die Kathode, der andere die Anode. Beide waren gleich hoch mit einer Pufferlösung gefüllt und in diesen Puffer tauchten die beiden Enden eines Filterpapierstreifens. Der Streifen war mit dem Puffer durchtränkt und das zu untersuchende Serum wurde an der Startlinie aufgetragen. Die Kammer mußte so gepolt sein, daß die Startlinie auf der Kathodenseite lag.



Elektrophorese auf Cellulose-Acetat-Folie

Durch diese anders konstruierten Geräte ließen sich in einem Arbeitsgang mehrere Seren analysieren. Damit eroberte sich die Elektrophorese ihren festen Platz in den klinischen Laboratorien.

Die entwickelten Arbeitsverfahren unterschieden sich hauptsächlich in den verwendeten Trägersubstanzen, den Pufferlösungen, der angelegten Energie, den Farbstoffen und den Auswertungsmethoden. Man benutzte zum Beispiel Papier, Glaswolle, Agar, Gelatine, Baumwolle, Baumwollgaze, Silikagel, Seide, Stärke und Celluloseacetat.

Besonders die Entdeckung der Celluloseacetatfolie durch Kohn (29, 30, 31) brachte die Elektrophorese in der klinischen Anwendung ein solches Stück vorwärts, daß sie von Märki (44) als die Standarduntersuchung für die Darstellung der Serumproteine zu diagnostischen Zwecken bezeichnet wurde.

Die Rechtfertigung dieser Aussage liegt in Folgendem:

Die Ergebnisse der CAF-Elektrophorese sind innerhalb kurzer Zeit, innerhalb weniger als zwei Stunden, verfügbar. Sie sind ausreichend genau und reproduzierbar und sie liefern zum einen differentialdiagnostische, und zum anderen spezifische Hinweise auf bestimmte Erkrankungen. Außerdem hat sich auf diesem Gebiet der Eiweißanalytik gezeigt, daß die Elektrophorese weiterentwicklungsfähig ist. Grabar und Williams (16) veröffentlichten 1953 die Methode der Immunelektrophorese. Das ist eine Möglichkeit strukturell einheitliche Proteine auf Grund von Antigen-Antikörper-Reaktionen getrennt darzustellen. Eine ausführliche Darstellung des Verfahrens findet sich in der Monographie von Grabar und Burtin (15).

Um die vereinfachte Handhabung der CAF-Elektrophorese zu dokumentieren, soll sie tabellarisch mit der Papierelektrophorese nach Grassmann, Hannig und Knefel (13) verglichen werden (9, 52, 77).

	Papierelektrophorese Fa. Bender & Hobein	CAF-Elektrophorese Elphor-Kammer der Fa. Bender & Hobein
Gleichrichter	1	1
Elektrophorese- kammern pro		
Gleichrichter	3	2
Streifen pro		
Kammer	2	8
Seren pro		
Streifen	1	2
Seren pro		
Gleichrichter	6	32
Spannung	110 V	300 V
Stromstärke pro		
Streifen	2 mA	1,2 bis 2 mA
Trägermaterial	Filterpapier z.B. Schleicher und Schuell 2043 b glatt 4 mal 30 cm	Cellulose Polyacetate Electrophoresis Strips Cat. No. 51003 2,5 mal 15 cm
Puffer	Natrium-Veronal- Natrium-Azetat-Oxalat- Puffer pH 8,9 Zusammensetzung: 58,856 g Veronal- Natrium 38,856 g Natrium- azetat 13,850 g Kaliumoxalat 200 ccm HCl ⁿ /10ad 10 Liter H ₂ O dest.	HR-Puffer Firmenangabe: Tris- Barbiturat Puffer pH <u>8,8</u> Best. Nr. 81811 ein abgewogener Beutel wird in 1500 ml H ₂ O dest. gelöst
Auf die Streifen aufzutragende		
Serummenge	10 μ l	1 μ l

	Papierelektrophorese Fa. Bender & Hobein	CAF-Elektrophorese Elphor-Kammer der Fa. Bender & Hobein
Laufzeit	14 bis 16 Stunden	45 Minuten
Trocknen	bei 50°C 1 Stunde, anschließend bei 80°C 5 Minuten aufhängen	entfällt
Denaturieren	nur, wenn für die Entfärbung wässrige Lösungen gebraucht werden	entfällt
Färben	Amidoschwarz 10 B gelöst in einem Eis- essig-Methanolge- misch 1:9 10 Minuten	0,5 g Ponceau S + 5 g Trichloressig- säure ad 100 ml Aqua dest. 10 Minuten
	Die Farbstoffe sind in beiden Verfahren einsetzbar.	
Entfärben	Eisessig: Methanol 1:9 1. Bad 5 Minuten 2. Bad 5 Minuten 3. Bad 30 Minuten 4. Bad 60 Minuten 5. Bad 4 Stunden 6. Bad 4 Stunden Gesamtentfärbedauer: 9 Std. 40 Min.	5%ige Essigsäure 4 Bäder Gesamtentfärbedauer: 20 Minuten
Trocknen	bei Zimmertemperatur	entfällt

	Papierelektrophorese Fa. Bender & Hobein	CAF-Elektrophorese Elphor-Kammer der Fa. Bender & Hobein
Auswertung	Direktphotometrie des Streifen werden dianisotrisiert, d.h. in Paraffinöl gelegt und dann mehrere Stunden oder im Vakuum wenige Minuten getrocknet.	Streifens 100% Methanol zum Entwässern der Streifen 30 Sekunden
Auswertung	Dann werden die Streifen blasenfrei zwischen zwei Glasplatten eingelegt. Auswertung mit einem Photometer	Transparentbad: 10 ml Eisessig auf 100 ml Methanol 2 bis 3 Minuten Aufziehen der Streifen auf einzelne Glasplatten 5 Minuten Trocknen im Brutschrank Auswertung mit einem Photometer

Vergleicht man die Arbeitszeiten, so sieht man, daß die Ergebnisse der Papierelektrophorese erst nach etwa drei Tagen vorliegen, während die Auswertungen der CAF-Elektrophorese innerhalb weniger Stunden zur Verfügung stehen. Durch Anlegen größerer Spannungen läßt sich die Proteinwanderung beschleunigen, also die Dauer der Papierelektrophorese verkürzen. Gleichzeitig nimmt jedoch auch die Entwicklung der Joulschen Wärme rasch zu. Man muß die Trennkammern kühlen, da die Wärme zu folgenden unerwünschten Nebenwirkungen führt: Die Diffusionsgeschwindigkeit der Teilchen wird erhöht, dadurch verwischen die Fronten. Die Wasserverdunstung nimmt zu, und es kommt zu einer verstärkten Pufferströmung zur

Streifenmitte. Entsprechend werden dort die Proteine zusammengedrängt und die Trennschärfe leidet. Das Kondenswasser sammelt sich am Kammerdeckel und kann auf das Filterpapier zurücktropfen. Bei zu hohen Temperaturen denaturieren die Proteine, mit dem Ergebnis, daß sich ihre elektrische Ladung ändert und so falsche Ergebnisse erhalten werden.

Die Normalwerte, die man mit den beiden Methoden erhält, sind nicht gleich. Oriol-Bosch und Voigt untersuchten 20 Seren von gesunden Menschen mit Hilfe der Papier- und der CAF-Elektrophorese.

Tabelle III (48)

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Schwankungen (σ) der prozentualen Eiweißverteilung von 20 Seren von Normalpersonen nach Elektrophorese an Cellulose-Acetat-Folie (CAF) und an Schleicher & Schuell Papier 2043 a (SS 2043 a).

Eiweißfraktion	CAF		SS 2043 a	
	$\bar{x} \pm 2\sigma$	Bereich	$\bar{x} \pm 2\sigma$	Bereich
Praealbumin	$1,23 \pm 1,17$	0,4- 1,8	-	-
Albumin	$73,40 \pm 6,60$	68,3-78,0	$62,0 \pm 9,00$	56,2-67,3
α_1 -Globulin	$2,33 \pm 1,10$	1,6- 3,6	$4,39 \pm 1,72$	3,0- 6,0
α_2 -Globulin	$4,57 \pm 1,88$	3,4- 6,5	$7,31 \pm 2,40$	5,1- 9,7
β -Globulin- β_1	$1,46 \pm 0,62$	0,9- 1,9	-	-
Komplex β_2	$3,93 \pm 1,14$	3,1- 5,4	-	-
β_3	$2,55 \pm 0,98$	1,6- 3,7	-	-
Gesamt β -Globulin	$7,93 \pm 1,94$	6,5-10,2	$10,10 \pm 2,20$	8,3-12,7
γ -Globulin	$10,77 \pm 3,60$	8,0-14,7	$16,20 \pm 5,80$	11,3-20,5

Es fällt auf, daß bei der Papierelektrophorese für die Albumine ein geringerer Wert gefunden wird, als bei der CAF-Elektrophorese,

folglich verhält es sich mit den Gamma-Globulinen genau umgekehrt. Grund dafür ist die relativ starke Adsorption von Proteinen an das Filterpapier, sodaß sich von der Startlinie eine Albuminschleppe ausbildet, die die Werte verfälscht (17,62,83,84).

Dieser Adsorptionseffekt ist bei der CAF-Elektrophorese so gering, daß er praktisch vernachlässigt werden kann.

Elektrophoreseergebnisse werden nur bei Beachtung folgender Punkte miteinander vergleichbar:

1. Das Blut soll morgens vom nüchternen Patienten abgenommen werden.
2. Es darf nicht über 2500 U/min zentrifugiert werden, da es sonst hämolysieren kann. Das Hämoglobin wandert mit den Beta-2-Globulinen.
3. Das Reaktionsmilieu muß einen konstanten pH-Wert haben. Trotz gleichbleibenden pH-Wertes ergeben jedoch auch unterschiedlich zusammengesetzte Puffer voneinander abweichende Trennergebnisse.
4. Stromfluß und Stromstärke sind konstant zu halten.
5. Das Trägermaterial muß von gleicher Beschaffenheit und Qualität sein.
6. Die Färbemethoden dürfen nicht voneinander abweichen.
7. Unterschiedliche Transparenzbäder ergeben verschiedene Werte.
8. Die Auswertungsverfahren müssen einander entsprechen.

Das Elutionsverfahren nach Turba und Enenkel (70) liefert andere Ergebnisse als die direkte Transparenzphotometrie nach Grassmann, Hannig und Knedel (18). Dieser Unterschied wurde von Oriol-Bosch und Voigt (48) herausgestellt. Sie werteten die Papierelektrophorese und die CAF-Elektrophorese nach der Elutions- und Transparenzphotomethode aus.

Es sind nur die Pherogramme direkt miteinander vergleichbar, die nach ein und derselben Methode entwickelt worden sind. Eine ausgedehnte Zusammenstellung der Serumnormalwerte, die durch unter-

schiedliche Elektrophoreseverfahren zu erhalten sind, findet sich in der Monographie von Schultze und Heremans (62a).

Bei der CAF-Elektrophorese sind bestimmte Arbeitsvorschriften zu beachten, um Fehler zu vermeiden (49, 55).

Das Beschriften der Celluloseacetatfolie darf nur mit einem Spezialkugelschreiber, der nichtverlaufende Tinte enthält, erfolgen.

Beispiele: Gent Biro 613 DIN 16554/25 F (schwarz)
A.W. Faber DIN 033/064 (blau)
Pelikan 5/7 DIN 16554 (blau)
LINZ DIN 16554 63 (blau)

Die Membranfolie darf nicht mit den Fingern berührt werden, da leicht nach der Durchträngung mit der Pufferlösung Fingerabdrücke sichtbar werden. Vorteilhaft arbeitet man mit einer Pinzette.

Die Folien läßt man flach auf die Pufferoberfläche fallen. Sie saugen sich dann voll. Taucht man sie vorher ein, so ist die Benetzung unvollkommen.

Bevor das Serum aufgetragen wird, ist der Streifen leicht zwischen Filterpapier abzutrocknen. Er darf aber bis zum Einlegen in die Trennkammer nicht ausgetrocknet sein.

Die Zusammensetzung der Pufferlösung ist genau einzuhalten. Die Lösung ist nicht beliebig lange haltbar. In Abhängigkeit von der Zahl der durchgeführten Elektrophoresen sollte sie jede Woche neu angesetzt werden.

Die Kammer darf nicht schräg stehen. Sie muß auf beiden Seiten gleich hoch gefüllt sein. Es treten sonst Koberwirkungen über den Streifen von der einen Seite zur anderen ein.

Feuchtigkeitsspritzer sind von Kammer und Kammerdeckel zu entfernen, um Kriechströme zu vermeiden.

Die Elektroden müssen sauber sein. Salzablagerungen sind zu entfernen.

Das Auftragen des Serums erfolgt mit einem Stempel, der aus zwei parallel gespannten Drähten besteht, welche an drei Stellen mit einem Metallbogen verlötet sind. Man achte darauf, daß das Serum nicht wie ein Berg auf dem Stempel steht. Es soll vielmehr nur die Lücke zwischen den beiden Drähten, bis auf wenige Millimeter links und rechts, ausfüllen. Bei einem Zuviel an Serum wird die Albuminfraktion zu groß und ihre Spitze im automatischen Kurvenschreiber abgeschnitten.

Wenn das Serum auf der Folie von Kante zu Kante aufgetragen wird, bilden sich an den Seiten des Streifens bei der Auftrennung Schleppen. Das Pherogramm wird verzerrt.

Die Startlinie ist so zu wählen, daß sie nach der Auftrennung hinter den Gamma-Globulinen liegt. Sie darf aber auch nicht zu weit am Ende der Folie liegen, weil sie sonst in den Puffer eintauchen würde.

Man sollte nur frische und klare Seren verarbeiten. Trübe Seren müssen vorher filtriert werden.

Das Auftragen der Proben, Einlegen der Streifen in die Kammer, und der Beginn der elektrophoretischen Laufzeit hat hintereinander ohne Unterbrechung zu geschehen.

Die Streifen dürfen nicht durchhängen und nicht naß werden. Die Folienenden werden beispielsweise mit kleinen Magneten in der Trennkammer befestigt.

Die Kammer muß richtig gepolt sein. Die Eiweißfraktionen laufen

bei dem verwendeten basischen Puffer als Anionen in Richtung Anode.

Laufzeit (45 Minuten), Spannung und Stromstärke (1,2 bis 2 mA pro Streifen) sind konstant zu halten. Die Trennung ist sonst ungenügend.

Die Färbelösungen müssen sauber sein. Sie dürfen keinen Bodensatz enthalten, denn dieser macht sich eventuell auf dem Pherogramm durch Farbpunkte störend bemerkbar.

Die Entfärbebäder sind entsprechend der anfallenden Farbstoffmenge zu wechseln. Im allgemeinen kommt man mit vier Bädern aus. In dem letzten Bad darf kein Farbstoff mehr aus dem Streifen gelöst werden. Die Folie ist weiß, die Proteinfractionen sind Ponceau-Rot gefärbt, das Entfärbebad bleibt farblos.

Um die Streifen zu entwässern werden sie anschließend für 30 Sekunden in 100 %iges Methanol getaucht. Dieses Bad ist mindestens täglich neu zu bereiten, da mit jedem entwässerten Streifen die Methanolkonzentration absinkt und sich die hygroskopische Wirkung des Alkohols verringert.

Das Mischungsverhältnis des Transparenzbades muß stimmen. Deshalb ist die Schale mit einem Deckel zu verschließen, um die Verdunstung einzuschränken. Auch dieses Bad ist in Abhängigkeit von der Zahl der Pherogramme, mindestens aber täglich neu anzusetzen.

Die Folien verbleiben 2 bis 3 Minuten im Transparenzbad und werden dann auf saubere, fettfreie, planparallele Glasplatten blasenfrei aufgezogen. Der Flüssigkeitsüberschuß wird mit einem sauberen Glasstab vorsichtig abgestreift. Die Glasplatten sind nur an den Kanten anzufassen. Die Streifen dürfen lediglich mit einer Pinzette an den Enden berührt werden.

Anschließend werden sie in einem Brutschrank bei 70° C mindestens

5 Minuten getrocknet. Die Folie ist jetzt durchsichtig. Nur die gefärbten Proteinfractionen schimmern rötlich.

Bei der photometrischen Auswertung ist darauf zu achten, daß das Pherogramm horizontal mit gleichbleibender Geschwindigkeit an dem Lichtspalt vorbeigeführt wird.

Selbstverständlich müssen das Photometer und der Kompensations-schreiber auf den Null-Punkt der Extinktion justiert sein. Das ist vor dem Durchlauf jedes Streifens neu zu kontrollieren.

Die Auswertung erfolgt mit Bleistift und Winkeldreieck, indem der Kurvenzug an seinen Minimalpunkten aufgeteilt wird. Mit Hilfe dieser Punkte wird auch das gleichzeitig aufgezeichnete Gesamt-flächenintegral des Pherogramms, den Fractionen entsprechend, getrennt.

Mit der Formel

$$\text{Relativ\%} = \frac{\text{Einzelintegral} \cdot 100}{\text{Gesamtintegral}}$$

wird der relative Anteil der Proteinfractionen am Gesamtserum berechnet.

Der Gesamteiweißgehalt wird zum Beispiel refraktrometrisch bestimmt. Nach der Formel

$$\text{g/100 ml} = \text{Relativ\%} \cdot \text{Gesamteiweiß g}$$

läßt sich der Eiweißgehalt der einzelnen Fractionen errechnen. Der Rechengang wird in dem folgenden Beispiel näher erläutert.

Gesamteiweiß: 7,3 g/100 ml

Albumine 61,70 rel% 4,51 g/100 ml

α_1 - Globuline 3,07 " 0,22 "

α_2 - " 9,18 " 0,67 "

β - " 10,72 " 0,78 "

γ - " 15,33 " 1,12 "

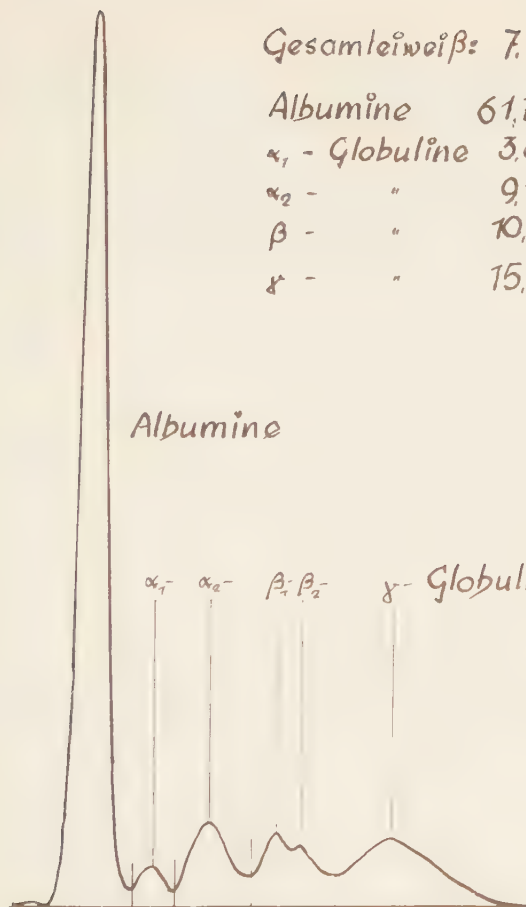
Albumine

α_1

α_2

β_1, β_2

γ - Globuline



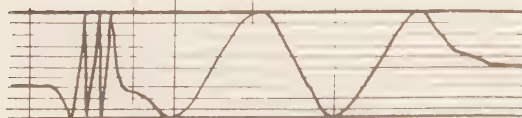
60,5

3

9

10,5

15



Einzel-
integral

Gesamintegral
= 98

Von 100 gesunden Erwachsenen beiderlei Geschlechts wurden mit der CAF-Elektrophorese im Städtischen Krankenhaus Neukölln die unten angegebenen Normalwerte ermittelt.

Für die Berechnung des Quadrates der Standardabweichung s^2 und des Variationskoeffizienten V (%) dienen die Formeln:

$$s^2 = \frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n - 1}$$

$$V = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$$

n = Anzahl der Meßwerte

x = Meßwerte

$\bar{x}$ = Mittelwert der Meßwerte

Albumin	α_1 -	α_2 -	β -	γ -
Rel%	Rel%	Globuline Rel%	Rel%	Rel%
$\bar{x}$ 62,15	3,16	7,65	10,54	14,70
s^2 15,05	0,99	2,74	1,44	5,76
s 3,88	0,99	1,57	1,20	2,40
$V\%$ 6,24	31,39	20,55	11,40	16,34
Normbereich				
$\bar{x} \pm 2s$				
54,39-69,91	1,18-5,14	4,51-10,79	8,14-12,94	9,9-19,5

In der Praxis ist die zweite Stelle hinter dem Komma zu vernachlässigen. Der Normbereich beträgt dann

für: Albumin	54,4 - 69,9	Rel%	3,59 - 5,73	g/100 ml
α_1 -Globulin	1,2 - 5,1	"	0,07 - 0,42	"
α_2 -Globulin	4,5 - 10,8	"	0,29 - 0,89	"
β -Globulin	8,1 - 12,9	"	0,53 - 1,06	"
γ -Globulin	9,9 - 19,5	"	0,65 - 1,62	"

Die refraktrometrisch bestimmten Normalwerte der Gesamteiweiße liegen zwischen 6,6 und 8,2 g/100 ml.

Um sich ein Bild von der Genauigkeit der Methode zu machen, wurde ein Serum 65 mal elektrophoretisch fraktioniert und berechnet. Es ergaben sich folgende Standardabweichungen und Variationskoeffizienten:

Albumin	α_1 -	α_2 -	β - Globuline	γ -
$\bar{x}$ 58,166	3,238	11,235	8,029	19,483
s 1,395	0,287	0,393	0,543	1,022
V% 2,398	8,863	3,498	6,770	5,247

Welche Aussagen lassen sich mit Hilfe der Elektrophorese über das Serumweißbild machen?

Die Nomenklatur:

1. Einteilung des Serums nach dem Gesamteiweißgehalt:
 Normoproteinämien
 Hypoproteinämien
 Hyperproteinämien.
2. Es gibt eine Euproteinämie und eine Pathoproteinämie.
 Letztere gliedert man auf Grund des Pherogramms in:
 Dysproteinämien
 Paraproteinämien
 Defektopathoproteinämien
 Anomalien.

Dysproteinämien bedeutet eine quantitative Veränderung einer oder mehrerer Fraktionen. Es fehlt jedoch keine Fraktion.

Unter Paraproteinämie versteht man das Auftreten von zusätzlichen anormalen Eiweißen. Bei den Defektopathoproteinämien fehlt eine Fraktion (2). Unter den Anomalien findet man erblich bedingte Veränderungen, z.B. Doppelalbuminämien (76).

Der Zusammenhang zwischen dem Serumeiweißbild und einzelnen Krankheiten, bzw. Krankheitsgruppen, wird am besten durch die Systematik nach Wuhrmann und Märki (79) sowie Märki (44) beschrieben.

Es wird hier im wesentlichen die Einteilung nach Märki wiedergegeben. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Normalwerte der elektrophoretischen Serumproteinfraktionierung auf Acetatfolie lauten:

Albumin	54 - 73 %
α_2 -Globuline	2 - 5 %
α_1 -Globuline	4 - 9 %
β -Globuline	6 - 12 %
γ -Globuline	11 - 20 %

Das Gesamteiweiß beträgt 6,3 - 8 g/100 ml Serum.

1. Reaktionskonstellation der akuten Entzündung.

Blutsenkungsreaktion: deutlich beschleunigt.

Gesamteiweiß: im unteren Normalbereich oder deutlich vermindert. 5 g/100 ml werden im allgemeinen nicht unterschritten.

Pherogramm: Alpha-2-Globuline deutlich vermehrt, aber nicht über 20 - 25%, Alpha-1-Globuline vermehrt und Betaglobuline mäßig vermehrt. Das Ausmaß der Alpha-Globulin-Vermehrung läßt Rückschlüsse auf die Ausdehnung und Schwere der Entzündung zu. Die Gamma-Globuline steigen erst eine Woche nach Entzündungsbeginn an. Nur bei Infektionen des lymphatischen Systems sind die Gamma-Globuline sofort vermehrt. Die Albumine sind relativ und absolut vermindert.

Vorkommen: frischer Herzmuskelinfarkt und andere aseptische Nekrosen; Pneumonien, akute Infekte, akute Polyarthrititis, Sepsis, Phlegmone, rasch mit ausgedehnter Metastasierung wachsende Karzinome.

2. Reaktionskonstellation der subakuten-chronisch entzündlichen und proliferativen Prozesse.

Blutsenkungsreaktion: Wenig oder stärker beschleunigt.

Gesamteiweiß: Im Normbereich, gelegentlich Abweichungen nach oben oder nach unten, aber nicht unter 5 g/100 ml und über 9 g/100 ml.

Pherogramm: Gamma-Globuline bis 33 - 38% erhöht, bei Kollagenosen gelegentlich noch mehr.

Schubweise Zunahme der Alpha-2-Globuline bis 14 - 16% gilt als akutentzündliches Geschehen.

Geringe Alpha-1-Globulin Vermehrung.

Albumine: relativ und absolut vermindert.

Vorkommen: Pneumonien, Infektionskrankheiten im Abklingen, chronische Lungentuberkulose, chronische Infektionskrankheiten, chronische Polyarthritiden, chronische Harnwegsinfekte, chronische Gallenwegsentzündungen, chronische Endokarditiden, maligne Tumoren, Kollagenosen.

3. Reaktionskonstellation des nephrotischen Syndroms.

Blutsenkungsreaktion: Sehr stark beschleunigt.

Gesamteiweiß: Stark vermindert, bis ca. 3 g/100 ml.

Pherogramm: Albumine relativ und absolut vermindert.

Alpha-2-Globuline stark vermehrt (bis 60%).

Beta-Globuline vermehrt (bis 30%).

Alpha-1-Globuline wenig vermehrt.

Die Differenz zwischen Alpha-2- und Alpha-1-Globulinen beträgt mindestens 10%.

Gamma-Globuline deutlich vermindert, nur selten vermehrt.

Vorkommen: Alle Formen des nephrotischen Syndroms, Glomerulonephritis, Diabetes mellitus, Amyloidose, Plasmozytom, Kollagenosen, Nierenvenenthrombose, Sichelzellanämie, Schwermetallintoxikation.

4. Reaktionskonstellation des enteralen Proteinverlustes.

Blutsenkungsreaktion: Mäßig oder deutlich beschleunigt.

Gesamteiweiß: Vermindert.

Pherogramm: Albumine relativ und absolut vermindert.

Alpha-2-Globuline vermehrt.

Alpha-1-Globuline etwas vermehrt.

Im Gegensatz zum nephrotischen Syndrom liegt die Differenz zwischen beiden unter 10%.

Beta-Globuline mäßig vermehrt.

Gamma-Globuline oft vermindert, gelegentlich erhöht.

Vorkommen: Bei enteralem Proteinverlust, z.B. durch Störung des intestinalen Lymphabflusses, bei Behinderung des venösen Rückflusses aus dem großen Kreislauf, bei entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes.

Außerdem kommt es zum Proteinverlust durch großflächige Verbrennungen und nässende Dermatosen.

5. Reaktionskonstellation der Hypogammaglobulinämie.

(Hypo- und Dysgammaglobulinämie)

Blutsenkungsreaktion: Mäßig beschleunigt.

Gesamteiweiß: Normal oder leicht vermindert, aber nicht unter 5 g/100 ml.

Pherogramm: Die Gamma-Globuline sind stark erniedrigt, teilweise nicht mehr nachweisbar.

Alpha-Globuline in Abhängigkeit von den Begleitinfekten vermehrt.

Die Albumine sind absolut vermindert oder normal. Relativ können sie normal oder nach beiden Seiten verändert sein.

Vorkommen: Sekundäre Hypogammaglobulinämie bei malignen Tumoren des lymphatischen Systems, insbesondere fast regelmäßig in späteren Stadien der chronisch-lymphatischen Leukämie und gelegentlich beim Lymphosarkom und Reticulosarkom, seltener beim Morbus Hodgkin. Selten aber ausgeprägt sind primär angeborene oder erworbene Hypo- und Dysgammaglobulinämien. Diese Erkrankungen gehen mit einem Antikörpermangelsyndrom und vermehrter Anfälligkeit für Infekte einher.

6. Reaktionskonstellation der Paraproteinämie.

Blutsenkungsreaktion: Sehr stark beschleunigt.

Gesamteiweiß: Normal oder erhöht, bis über 20 g/100 ml, im allgemeinen aber nur bis 15 g/100 ml.

Pherogramm: Schmalbasige Zacke im Bereich der Gamma-Beta-, seltener der Alpha-2-Globuline. Diese Zacke kann bis zu 80% der Serumproteine enthalten.

Die Albumine sind vermindert.

Vorkommen: Plasmocytom, Makroglobulinämie Waldenström, selten bei chronisch-lymphatischen Leukämien und anderen neoplastischen Erkrankungen des lymphatischen Systems. Bei älteren Menschen können idiopathische, rudimentäre, kryptogenetische Paraproteinämien auftreten.

7. Reaktionskonstellation der Hepatitis.

Blutsenkungsreaktion: Mäßig bis deutlich beschleunigt.

Gesamteiweiß: Meist normal, gelegentlich vermindert oder vermehrt, dann aber nicht über 9 g/100 ml.

Pherogramm: Die Gamma-Globuline sind bis 35%, in 10% der Fälle betragen die Werte 35 - 55%, vermehrt.

Die Alpha-2-Globuline sind unverändert. Sie sind in schweren Fällen manchmal vermindert.

Vorkommen: Akute Hepatitis, frühe Formen der chronischen Hepatitiden.

3. Reaktionskonstellation der Leberzirrhose.

Blutsenkungsreaktion: Stark beschleunigt.

Gesamteiweiß: Normal. Es kann aber auch vermehrt (bei gesteigerter Immunglobulinsynthese) oder vermindert (bei herabgesetzter Albumin- und Alpha-Globulinsynthese in der erkrankten Leber) sein.

Pherogramm: Die Gamma-Globuline liegen zwischen 35 und 55%. Die Beta-Globuline sind vermehrt und können mit der Gamma-Globulinfraktion verschmolzen sein.

Die Alpha-Globuline sind im unteren Normbereich oder mäßig vermindert.

Die Albumine sind stark vermindert.

Vorkommen: Laenneecsche Leberzirrhose, schwere posthepatitische Zirrhose, fortgeschrittene Stauungszirrhose, Endstadium der cholangitischen Zirrhose, fortgeschrittene chronisch-aggressive Hepatitis, seltener bei massiver Lebermetastasierung von Karzinomen in eine vorgeschädigte Leber.

Nach dem Einblick in die Prinzipien, Bedeutungen und technischen Ausführungen der Takata-Reaktion nach Mancke Sommer und der CAF-Elektrophorese, sollen nun die Leistungsfähigkeiten der beiden Untersuchungsmethoden in Bezug auf bestimmte Erkrankungen verglichen werden.

Versuchsablauf:

Von Patienten mit histologisch und/oder laparoskopisch bestätigten Lebererkrankungen wurden gleichzeitig eine CAF-Elektrophorese und eine Labilitätsprobe, nach den in früheren Abschnitten beschriebenen Verfahren, angefertigt. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit einer Leberzirrhose wurde die pathologisch-anatomische Diagnose nach ihrem Tod durch eine Sektion gesichert. Eine Auswahl nach Alter und Geschlecht fand nicht statt.

Außerdem wurden als Verlaufskontrollen die Transaminasen GOT und "PT" und die Bilirubinwerte im Serum mitbestimmt.

Die Blutentnahmen erfolgten immer morgens am nüchternen Patienten. Die Verarbeitung der Proben geschah unmittelbar nach den Blutentnahmen.

Die pathologisch-anatomischen Kriterien dienten zur Einteilung in vier Krankheitsgruppen: Fettleber, chronisch-persistierende Hepatitis, chronisch-aggressive Hepatitis und Leberzirrhose. In einer fünften Gruppe ist das Plasmocytom Ausgangspunkt der Untersuchungen.

Bevor auf die genannten Erkrankungen im einzelnen eingegangen wird, noch einige Worte zur Sicherheit der Diagnosen, die durch Laparoskopie und Probeexzision aus der Leber gewonnen wurden.

Brühl (4) sicherte durch gleichzeitige Laparoskopie und Probe-

exzision in 98% der untersuchten Fälle eine Hepatopathie.

Theuer (68) fand in einer Literaturzusammenstellung über die Aussagekraft der Leberblindpunktion mit der Menghini-Nadel, daß die Leberzirrhose in 20 bis 30% und die chronische Hepatitis in 10 bis 20% der Fälle nicht diagnostiziert wurde. Die Treffsicherheit bei der akuten Hepatitis und der Fettleber gab er mit 95 bis 98% an.

Hinsichtlich der Techniken, Indikationen und Kontraindikationen von Laparoskopie und Leberblindpunktion sei auf die Monographien von Beck (1) sowie Kalk und Wildhirt (23) und Lindner (38) verwiesen.

Fettleber (74)

Der normale Fettgehalt der Leber beträgt 2 bis 4%. Bei einem Anstieg des Fettgehaltes auf 5 bis 10% spricht man von einer beginnenden Fettleber, bei 10 bis 25% von einer mäßigen und bei 20 bis 50% von einer schweren Fettleber.

In der gesunden Leber setzt sich das Fett aus Triglyceriden, Phospholipiden, Cholesterin und Cholesterinestern zusammen. Bei der Fettleber kommt es hauptsächlich zur Anhäufung von Triglyceriden in den Hepatozyten. Die Fetttropfen sind dort häufig von einer Membran umgeben. Man nennt diese Zellstrukturen Liposomen.

Kalk (24) teilt die Fettleber, in Abhängigkeit von der Mesenchymbeteiligung, in drei Stadien ein:

- Stadium I : generalisierte Fettleber ohne Mesenchymbeteiligung
- Stadium II : Fettleber mit mäßiger bis deutlicher Mesenchymreaktion
- Stadium III: beginnende bis komplette Fettzirrhose.

Die wichtigsten Ursachen einer Fettleber sind Alkoholabusus und Diabetes mellitus; anschließend folgen Adipositas, chronische Infekte, Unterernährung und Toxine.

Über die Pathogenese der Fettleber ist nach Gerok (13) folgendes bekannt: Zur Vermehrung der Triglyceride in den Leberzellen kommt es, wenn erstens ein gesteigertes Angebot von Fettsäuren den Leberzellen zur Verfügung steht, und wenn zweitens die Abgabe von Triglyceriden aus den Leberzellen in Form der Lipoproteine gehemmt ist.

Weiterhin gilt als gesichert:

1. Alkohol bewirkt in der Leber eine Zunahme der Fettsäurensynthese und -veresterung, eine Abnahme der Fettsäureoxydation und eine verminderte Abgabe von Beta-Lipoproteinen.
2. Diabetes, d.h. der Insulinmangel führt zu einer verstärkten Lipolyse mit vermehrtem Angebot von Fettsäuren an die Leber.
3. Adipositas bewirkt ein vermehrtes Fettsäureangebot über den Darm an die Leber.
4. Hunger, besonders bei proteinarmer und kohlenhydratreicher Nahrung, verstärkt die Lipolyse im Fettgewebe und vermindert die Lipoproteinsynthese in der Leber.
5. Toxine (Tetracyclin, Äthionin, Puromycin, Orotsäure, Tetrachlorkohlenstoff) führen zu einer verminderten Lipoproteinsynthese.

Klinische Symptome sind uncharakteristisch oder können fehlen. Die Leber ist oft tastbar vergrößert. Ihre Konsistenz ist vermehrt. Jedoch nur etwa in einem Drittel der Fälle ist sie auch schmerzhaft. Man findet Druck- oder Völlegefühl im rechten Oberbauch, Verdauungsstörungen, Inappetenz und ein Absinken der Leistungsfähigkeit. Sehr selten ist ein Ikterus, Aszites oder eine Splenomegalie anzutreffen. Die zuletzt genannten Symptome lenken den Verdacht auf eine Fettzirrhose.

Laborbefunde: In allen drei Stadien der Fettleber ist die Bromsulfaleinretention vermehrt. Von den Serumenzymen sind gleichfalls in allen drei Stadien die Sorbitdehydrogenase und die Glutamamatdehydrogenase erhöht. Die Zunahme der Transaminasen GOT und GPT beginnt erst im Stadium II. Das sind die wichtigsten klinisch-chemischen Untersuchungen, mit deren Hilfe man sich der Diagnose Fettleber nähern kann.

Welche Bedeutung die Takata-Reaktion nach Mancke Sommer und die CAF-Elektrophorese für die Klärung der Diagnose -Fettleber- haben, geht aus den folgenden Untersuchungsergebnissen hervor:

Neunzehnmal wurden die beiden Serumeiweißuntersuchungen an Hand

von pathologisch-anatomisch diagnostizierten Fettlebern der Stadien I und II miteinander verglichen. Bei zwei Untersuchungen fanden sich, jeweils mit 70 mg%, schwach positive Takata-Reaktionen nach Mancke Sommer. Das Pherogramm zeigte bei sieben Untersuchungen Veränderungen. Die Albumine waren in einem Fall absolut und in einem anderen Fall relativ vermindert. Die Alpha-1- und Alpha-2-Globuline lagen durchweg in den Normbereichen. Fünfmal waren die Beta-Globuline absolut und relativ vermehrt. Außerdem waren sie noch einmal relativ erhöht. Die Gamma-Globuline waren in einem Fall nur relativ vermehrt und in einem weiteren Fall absolut und relativ vermehrt.

Eine Übereinstimmung von Takata- und Elektrophoreseergebnissen fand man bei achtzehn Untersuchungen. Einmal ging der schwach positive Takata-Wert mit einer Albuminerniedrigung und einer Gamma-Globulinerhöhung einher. Sechzehnmal waren weder die Albumine oder Gamma-Globuline, noch die Labilitätsprobe verändert. In einem Fall waren zwar die Albumine absolut vermindert und die Gamma-Globuline relativ vermehrt, jedoch der Takata normal. Die sich an der oberen Normgrenze befindenden Beta-Globuline könnten dafür eine Erklärung sein. Bei einer Vermehrung der Beta-Globulin-Fraktion besteht die Möglichkeit pseudonormale Takata-Werte zu erhalten.

Die Beta-Globulin-Fraktion hat aber noch eine weitere Bedeutung. Bei fast allen Pherogrammen erkennt man eine mehr oder weniger ausgeprägte Zweifelsflanke dieser Fraktion. Leider lassen sich die Minima dazwischen jedoch nicht immer eindeutig festlegen, sodaß auf eine getrennte Berechnung der Beta-1- und Beta-2-Globuline verzichtet werden mußte. Das ist insofern bedauerlich, da im Bereich der Beta-2-Globuline die Immunglobuline IgA und IgM anzutreffen sind (44), und genau diese Immunglobuline nach einer Arbeit von Sailer u.a. (54) bei der entzündlichen Fettleber eindeutig vermehrt sind.

Aus den elektrophoretischen Untersuchungen ergibt sich, daß es sich

ablesen, daß die Synthese der Albumine, Alpha-1- und Alpha-2-Globuline durch die Verfettung der Leber im Stadium I und II nicht beeinträchtigt ist. Auf die Mesenchymbeteiligung im Stadium II kann man aus den vermehrten, bzw. fast stets an der oberen Normgrenze liegenden Beta-Globuline schließen.

Sichern läßt sich die Diagnose Fettleber nur durch eine Probeexzision. Die Elektrophorese lenkt jedoch in einem weitaus größeren Prozentsatz der Untersuchungen den Verdacht in Richtung auf eine Lebererkrankung, als die Takata-Reaktion.

In 37% der Untersuchungen ist die CAF-Elektrophorese im Sinn einer Albuminverminderung, Beta-Globulin- oder Gamma-Globulin-Vermehrung verändert. Einen schwach positiven Ausfall der Takata-Reaktion nach Mancke Sommer findet sich nur in 10% der Fälle.

Pathologie

Pat. u. Ant.	Ges. u. Ant.	CAF-Elektrophorese					AST	Bilirubin	GOT	GPT
		a) [g/100 ml] b) [rel%]					mg/100ml	dir [mg/100ml]	[ges mU/ml]	[mU/ml]
	100 ml	Alb.	α_1	α_2	β	γ				
L.P.		Lap. vom 23.4.71: Fettleber, geringe entzündliche Zeichen								
		P.E. vom 15.3.71: diffuse, mittelgroß bis großtropfige Verfettung. Periportalfelder schmal und gering entzündlich infiltriert.								
		P.E. vom 14.5.71: diffuse, mittelgroßtropfige Verfettung. Periportalfelder schmal und gering entzündlich infiltriert.								
10.3.6,4		a) 4,41	0,19	0,11	0,83	1,2	80	-	-	24
		b) 63,1	2,9	8,7	10,7	15,7				
1.4.6,20		a) 3,1	0,1	0,11	0,83	1,2	80	0,5	1,0	19
		b) 58,0	4,2	10,0	12,0	15,8				
3.4.6,1		a) 3,1	0,1	0,11	0,83	1,2	80	0,5	1,0	19
		b) 58,0	4,2	10,0	12,0	15,8				
L.L.		Lap. vom 18.6.71: Steatosis hepatis, Begleitentzündung								
		P.E. vom 18.6.71: mäßig bis starke diffuse mittelgroßtropfige Verfettung. Die Periportalfelder sind schmal und nicht nennenswert entzündlich infiltriert.								
4.6.7,62		a) 4,99	0,11	0,44	0,83	1,2	80	-	-	24
		b) 63,1	2,9	8,7	10,7	15,7				
13.7.6,86		a) 4,39	0,22	0,49	0,66	1,1	90	0,5	1,0	19
		b) 58,0	4,2	10,0	12,0	15,8				
21.7.6,67		a) 3,99	0,23	0,56	0,62	1,27	90	0,5	1,3	36
		b) 54,5	2,42	9,66	12,42	21,0				
H.E.		Lap. vom 10.3.71: chronische hepatitis								
		P.E. vom 18.3.71: mittelgradige großtropfige Fettleber. Keine entzündlichen Veränderungen, kein Anhalt für eine Hepatitis.								
9.3.6,86		a) 3,98	0,29	0,62	0,82	1,09	80	3,0	3,5	76
		b) 58,0	4,2	10,0	12,0	15,8				
13.5.6,0		a) 3,27	0,14	0,58	0,75	1,26	90	1,0	1,3	20
		b) 54,5	2,42	9,66	12,42	21,0				

F e t t l e b e r

Pat.	Ges.	CAF-Elektrophorese					+S	Bilirubin	GOT	GPT
Nr.	U. J.	a) [F/100 ml]					[mg/100ml]	air des	[mU/ml]	[mU/ml]
Pat.	U. J.	b) [rel.]					[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mU/ml]	[mU/ml]
	100 ml	Alb.	α_1	α_2	β	γ				
L.G.		Lap. vom 11.5.71: Fortgeschrittene Leberverfettung P.E. vom 11.5.71: erhebliche, diffuse mittelgroß- tropfige Verfettung. Die periportalen Felder sind verbreitert, gering entzündlich infiltriert.								
28.4.6,77	a)	4,02	0,29	0,56	0,79	1,11	<u>70</u>	0,3	1,15	32 19
	b)	59,4	4,3	8,32	11,63	16,3				
14.5.7,24	a)	4,45	0,17	0,63	0,89	1,1	100	-	0,8	11 16
	b)	61,5	2,33	8,66	12,31	15,2				
M.G.		Lap. vom 4.5.71: Fettleber P.E. vom 4.5.71: diffuse mittelgroßtropfige Verfettung, schmale periportale Felder mit geringer Entzündung.								
30.4.7,53	a)	4,63	0,51	0,71	0,83	1,05	100	0,45	1,25	- -
	b)	61,5	4,1	9,4	11,05	13,95				
13.5.7,24	a)	4,15	0,2	0,62	<u>1,12</u>	1,15	100	2,2	2,4	25 43
	b)	57,2	2,76	8,63	<u>15,51</u>	15,9				
2.6.7,43	a)	4,71	0,19	0,62	0,93	0,98	80	0,55	1,0	7 23
	b)	63,5	2,6	8,2	12,5	13,2				
Sch.J.		P.E. vom 29.4.71: geringe bis mittelgroßtropfige Verfettung, schmale periportale Felder ohne nennenswerte entzündliche Reaktion								
20.4.7,62	a)	4,64	0,21	0,59	<u>1,07</u>	1,11	90	-	-	15 19
	b)	60,9	2,7	7,7	<u>14,1</u>	14,6				
14.5.7,24	a)	4,8	0,14	0,38	0,96	0,96	90	0,8	1,6	16 34
	b)	66,2	1,9	5,3	<u>13,3</u>	13,3				
3.6.7,62	a)	4,95	0,18	0,49	0,91	1,09	90	-	1,0	14 23
	b)	65,0	2,34	6,36	12,0	14,3				
W.Kn.		Lap. vom 11.6.71: Fettleber, deutliche Entzündungszeichen								
4.6.8,98	a)	5,36	0,22	0,69	<u>1,17</u>	1,54	80	-	-	- -
	b)	59,9	2,34	7,7	<u>13,03</u>	17,03				

F e t t l e b e r

Pat.	Ges.	CAF-Elektrophorese					M+S	Bilirubin		GOT	GPT
u.	E.W.	a) [g/100 ml]					mg	dir	Ges	mU	mU
Dat.	<u>g.</u>	b) [rel%]					100ml	<u>[mg]</u>	<u>[100ml]</u>	<u>[ml]</u>	<u>[ml]</u>
	100 ml	Alb.	α_1	α_2	β	γ					
..K.H.											
13.7.71	4,41	a) 4,53	0,28	0,45	1,1	1,85	70	0,5	1,3	23	23
		b) 53,9	3,3	7,7	13,0	22,1					
21.7.80	8,00	a) 4,52	0,27	0,65	1,09	1,47	80	0,6	1,2	17	21
		c) 4,52	3,31	7,7	13,0	13,4					

Chronische Hepatitiden (72)

Nach einem Vorschlag der European Association for the Study of the Liver 1967 in Göteborg und 1968 in Zürich (7) wird aufgrund von pathologisch-anatomischen Befunden folgende Unterteilung der chronischen Hepatitiden vorgenommen:

1. Chronisch-persistierende Hepatitis:

Die chronisch-entzündliche Infiltration liegt vorwiegend periportal mit ernaltener Läppchenarchitektur und geringer oder fehlender Fibrose. Es finden sich keine oder nur geringfügige Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-Nekrosen). Zeichen einer akuten Hepatitis können das Bild überlagern.

2. Chronisch-aggressive Hepatitis:

Die Kennzeichen sind: chronisch-entzündliche Infiltration der periportalten Felder mit Übergreifen auf die angrenzenden Läppchenbezirke, Mottenfraßnekrosen und intralobuläre Septen. Die Architektur der Läppchen ist gestört, jedoch ohne knotigen regenerativen Umbau. Zeichen einer akuten Hepatitis können zusätzlich vorhanden sein. Die Aktivität des Krankheitsprozesses, welche in den Mottenfraßnekrosen und den entzündlichen Erscheinungen zum Ausdruck kommt, variiert von mäßig bis stark.

Selmaier, Vido, Wildhirt und Ortman (57) trennen von diesen beiden Formen noch eine dritte, die chronisch-nekrotisierende Hepatitis ab. Sie hat eine deutlich schlechtere Prognose als die chronisch-aggressive Hepatitis. Der Übergang in eine Zirrhose ist häufiger.

Die Prognose der chronisch-persistierenden Hepatitis ist im allgemeinen gut, der Verlauf bis zur Heilung aber langwierig (5 Jahre). Es sind Übergänge in chronisch-aggressive Formen,

jedoch nie Übergänge in Zirrhosen beschrieben worden. Die chronisch-aggressive Hepatitis neilt zwar schneller aus (ca. 3 Jahre), kann aber auch in einem Fünftel der Fälle in eine Zirrhose übergehen.

Zur Pathogenese der chronischen Hepatitiden gibt es verschiedene Arbeitshypothesen. In letzter Zeit nimmt man ein immunpathologisches Geschehen an.

Das klinische Bild der chronisch-persistierenden Hepatitis geht mit uncharakteristischen subjektiven Symptomen, wie Oberbauchbeschwerden und verminderte Leistungsfähigkeit einher. Diese Symptome können aber auch fehlen. Objektiv findet man in den meisten Fällen eine leicht vergrößerte Leber. Die Transaminasen sind mäßig erhöht, der Bronsulphaleintest ist pathologisch. Selten kommt es zu einem Ikterus.

Für die Bewertung der vergleichenden Serumweißuntersuchungen muß noch folgendes bemerkt werden. Von chronisch-persistierender Hepatitis darf nur dann die Rede sein, wenn sich das histologische Bild über mehrere Jahre nicht verändert. Diese Erkrankung zeigt für einen langen Zeitraum weder eine Ausheilung, noch eine Neigung zur Progredienz. Die entzündlichen Veränderungen, die man über mehrere Leberpunktate kontrollieren muß, verhalten sich stationär.

Insofern handelt es sich bei den vorgestellten Fällen dieser zweiten Gruppe nur um mäßig chronische Hepatitiden, da, abgesehen von einem Fall, die histologischen Verlaufskontrollen über einen größeren Zeitraum hinweg fehlen. Man darf nur, unter Zugrundelegung des mikroskopischen Bildes, annehmen, daß es sich um eine chronisch-persistierende Hepatitis handeln könnte. Der schlüssige Beweis fehlt, da jeweils nur eine Probeexzision vorliegt.

Die Gruppe muß deshalb die einschränkende Bezeichnung: "möglicherweise chronisch-persistierende Hepatitis" tragen.

Fünfzehn Vergleichsuntersuchungen von Takata und CAF-Elektrophorese ergaben zweimal pathologische Takata-Werte und zwölfmal pathologische Pherogramme. In zehn Fällen stimmten die beiden Serumeiweißuntersuchungen überein. Von diesen zehn Untersuchungen zeigten acht jeweils normale Werte und zweimal war der Takata erniedrigt, sowie auch die Elektrophorese im Sinne einer Albuminverminderung und einer Gamma-Globulinvermehrung verändert.

Die Veränderungen der Serumeiweißfraktionen im einzelnen:

Fraktion	Untersuchungen	Abweichung von den Normalwerten	Pathologische Ergebnisse in %
Albumine	4mal absolut ↓	2,78 - 3,53 g/100 ml	26,66
	7mal relativ ↓	39,8 - 54,3 rel%	46,66
Alpha-1-Gl	keine Abweichungen von den Normalwerten		
Alpha-2-Gl	2mal relativ ↑	11,4 - 11,5 rel%	13,33
Beta-Gl	5mal absolut ↑	1,13 - 1,3 g/100 ml	33,33
	12mal relativ ↑	10,09 - 20,3 rel%	80,0
Gamma-Gl	2mal absolut ↑	1,91 - 2,09 g/100 ml	13,33
	4mal relativ ↑	21,1 - 27,5 rel%	26,66

Dreimal, in 20%, sind gleichzeitig die Albumine vermindert und die Beta-Globuline vermehrt. Bei vier weiteren Untersuchungen, 26,66% kommen außerdem noch Gamma-Globulin-Erhöhungen hinzu, und fünf Pherogramme, 33,33%, zeigen allein eine Beta-Globulin-Vermehrung.

Setzt man als Bewertungsmaßstab die Reaktionskonstellationen von Mürki (44) an, so stimmt die CAF-Elektrophorese in 27% der Un-

tersuchungen mit der pathologisch-anatomischen Diagnose - chronische Hepatitis - überein. Berücksichtigt man nicht nur die Gamma-Globulin-Erhöhung, sondern auch die Vermehrung der Beta-Globuline, bei gleichzeitiger Albuminverminderung, so erreicht die Übereinstimmung 47%.

Auffällig ist die gehäufte Vermehrung der Beta-Globuline. In 80% der Untersuchungen findet sie sich teils allein, teils neben Veränderungen der anderen Eiweißfraktionen. Nach Sailer u.a. (54) sind bei der chronisch persistierenden Hepatitis IgA um 52%, IgG um 64% und IgM um 107% der Normalwerte erhöht. So wie bei der Fettleber, kann auch hier diese Beta-Globulin-Vermehrung als Hinweis auf eine Lebererkrankung beachtet werden.

Die Diagnose chronisch persistierende Hepatitis läßt sich weder aus den Ergebnissen der Labilitätsprobe, noch aus denen der Elektrophorese ableiten. Jedoch lenkt die CAF-Elektrophorese den Verdacht auf eine Lebererkrankung in 80% der Untersuchungen, während es der Takata nach Mancke Sommer nur in 13% macht.

Chronisch-persistierende Hepatitis

Pat.	Ges.	CAP-Elektrophorese					ALP	Bilirubin	GOT	GPT
		a) [1/100 ml]					dir. [100 ml]	[100 ml]	[100 ml]	[100 ml]
		b) [rel.]					[100 ml]	[100 ml]	[100 ml]	[100 ml]
		Alb.	α_1	α_2	β	γ				
<u>P.E. vom 30.1.64:</u> mäßig stark ausgeprägt chronische Hepatitis <u>P.E. vom 20.5.71:</u> chronisch-persistierende Hepatitis										
21.5.6,49	a)	4,11	0,1	0,01	0,07	1,09	-	0,6	10	27
	b)	55,5	1,7	0,01	1,0	14,1				
3.6.7,45	a)	0,63	0,13	0,57	1,3	1,6	90	0,6	1,5	30 33
	b)	52,0	1,7	0,01	1,0	14,1				
21.7.8,0	a)	4,05	0,13	0,50	0,60	1,11	30	0,5	1,1	23 14
	b)	61,7	2,32	3,43	10,09	16,91				
<u>Lap. vom 7.6.71:</u> chronische Hepatitis mit Zeichen entzündlicher Aktivität. Mäßige Steatose. <u>P.E. vom 7.6.71:</u> mäßig chronisch-persistierende Hepatitis										
21.5.7,24	a)	3,41	0,07	0,11	1,0	1,0	-	-	10 14	
	b)	55,5	1,7	0,01	1,0	14,1				
3.6.8,71	a)	3,11	0,10	0,07	0,07	1,11	-	-	10 14	
	b)	55,5	1,7	0,01	1,0	14,1				
<u>Lap. vom 20.5.71:</u> chronisch-persistierende Hepatitis, Leberverfettung <u>P.E. vom 20.5.71:</u> chronisch-persistierende Hepatitis										
12.5.9,5	a)	4,56	0,29	0,76	1,0	1,0	1,0	1,0	2,5	102 290
	b)	52,5	3,1	0,2	1,0	1,0				
14.5.6,29	a)	3,22	0,22	0,4	1,0	1,0	0,7	1,0	110 160	
	b)	1,0	0,0	0,0	1,0	1,0				
3.6.7,37	a)	4,2	0,1	0,56	1,0	1,0	-	0,7	20 10	
	b)	55,5	1,7	0,01	1,0	1,0				

Chronisch-persistierende Hepatitis

Pat. u. Dat.	Ges. H.W. 100 ml	CAF-Elektrophorese					Al+S mg 100ml	Bilirubin		GGT mg ml	GPT mU ml
		a) [g/100 ml]	b) [rel%]					dir	Ges		
		Als.	α_1	α_2	β	γ		mg 100ml			
K.G.		Lap. vom 13.5.71: chronisch progrediente Hepatitis mit beginnendem Umbau P.E. vom 13.5.71: mäßig chronisch-persistierende Hepatitis									
30.4.7,05		a) 4,19	0,24	0,43	0,96	1,23	80	0,8	1,6	-	-
		b) 59,7	3,38	5,75	12,16	18,21					
14.5.6,67		a) 3,32	0,21	0,45	0,95	1,24	100	1,0	1,9	11	14
		b) 57,7	3,13	5,7	12,7	18,7					
F.		Lap. vom 2.6.71: Fettleber mit mäßig aktiver chronischer Hepatitis P.E. vom 2.6.71: chronisch-persistierende Hepatitis									
29.6.7,05		a) 3,95	0,29	0,66	0,95	1,30	90	-	-	11	10
		b) 54,64	4,03	9,38	13,45	18,45					
13.7.7,05		a) 2,97	0,3	0,72	1,26	1,14	70	-	0,6	10	5
		b) 45,6	4,7	11,4	20,3	18,1					
F.		Lap. vom 7.7.71: Steatosis hepatis, Kapselfibrose, chronische Hepatitis nicht auszuschließen. P.i. vom 7.7.71: chronisch-persistierende Hepatitis									
29.6.7,05		a) 3,95	0,29	0,66	0,95	1,30	90	-	-	-	-
		b) 54,64	4,03	9,38	13,45	18,45					
13.7.7,05		a) 3,9	0,27	0,66	0,98	1,24	90	-	0,8	18	11
		b) 55,4	3,8	9,4	13,6	17,0					
20.7.7,24		a) 3,53	0,34	0,61	1,01	1,35	90	0,3	1,1	18	13
		b) 54,3	4,65	8,47	13,98	18,6					

Die Diagnose der chronisch-aggressiven Hepatitis ist durch Kombination von Laparoskopie und Probeexzision zu stellen. Hier genügt allerdings eine einmalige Punktion.

Die klinischen Symptome sind zu Beginn der Erkrankung uncharakteristisch. Später findet man oft eine vergrößerte, derbe scharfrandige Leber und im fortgeschrittenen Stadium einen Ikterus.

Die Laborbefunde ergeben unter anderem, erhöhte Transaminasen und eine verstärkte Bromsulfaleinretention. CAF-elektrophoretisch sind die Gamma-Globuline vermehrt, und im fortgeschrittenen Stadium die Albumine verringert. In einigen Fällen trifft man auch erhöhte Beta-Globuline an (33,34,44,60).

Die Takata-Reaktion nach Mancke Sommer schwankt zwischen normal und stark positiv und ergibt in 58,7% einen pathologischen Wert. Die Elektrophorese zeigt in 84% eine Dysproteinämie. Eine Übereinstimmung von Takata-Reaktion und Elektrophorese ist in 73,3% zu finden. Davon ergeben 53,3% der Untersuchungen gleichzeitig pathologische Labilitätsproben und eine Albuminverminderung, sowie Gamma-Globulinerhöhung. Bei den anderen 20% der Proben fallen beide Untersuchungen normal aus.

Die elektrophoretischen Ergebnisse:

Fraktion	Untersuchungen	Abweichung von den Normalwerten	Pathologische Ergebnisse in %
Albumine	24mal absolut ↓	2,51 - 3,57 g/100 ml	32,0
	46mal relativ ↓	35,4 - 54,1 rel%	61,33
Alpha-1-Gl	3mal absolut ↑	0,43 - 0,46 g/100 ml	4,0
	7mal relativ ↑	5,12 - 6,5 rel%	9,33
Alpha-2-Gl	6mal absolut ↑	0,92 - 1,44 g/100 ml	8,0
	9mal relativ ↑	10,95 - 20,35 rel%	12,0
	1mal absolut ↓	0,28 g/100 ml	1,33
	2mal relativ ↓	4,16 - 4,4 rel%	2,33

Fraktion	untersuchungen	Abweichungen von den Normalwerten	pathologische Ergebnisse in %
Beta-Gl	15mal absolut ↑	1,09 - 1,94 g/100 ml	20,0
	26mal relativ ↑	13,0 - 21,44 rel%	34,66
	2mal absolut ↓	0,42 - 0,48 g/100 ml	2,66
	3mal relativ ↓	6,6 - 7,73 rel%	4,0
Gamma-Gl	40mal absolut ↑	1,64 - 3,8 g/100 ml	53,33
	51mal relativ ↑	19,77 - 45,5 rel%	68,0

23 Untersuchungen, 30,66% ergeben eine Albuminverminderung und eine Gamma-Globulinvermehrung; 18 Untersuchungen, 24%, ergeben eine Albuminverminderung, eine Beta-Globulinvermehrung und eine Gamma-Globulinvermehrung; und 3 Untersuchungen ergeben eine Albuminverminderung (4%) und eine Beta-Globulinvermehrung. Die Reaktionskonstellationen einer Hepatitis, bzw. Leberzirrhose, von Märki (44), sind elektrophoretisch in 58,66% erfüllt.

60 Pherogramme, 80%, mit einer Albuminverminderung, Beta-Globulinvermehrung oder Gamma-Globulinvermehrung können den Verdacht auf eine Lebererkrankung lenken (10). Die Takata-Reaktion nach Mancke-Sommer ergibt demgegenüber nur in 58% einen Hinweis auf eine Lebererkrankung.

Chronisch-aggressive Hepatitis

Pat. u. Dat.	Ges. E.W.	CAF-Elektrophorese					ALT mg 100ml	Bilirubin dir ges mg 100ml	GOT mU ml	GPT mU ml
		Alb.	α_1	α_2	β	γ				
Lap. vom 23.3.71: sogenannte bunte Leber mit beginnendem Umbau. P.E. vom 23.3.71: chronisch-aggressive Hepatitis P.E. vom 28.4.71: chronisch-aggressive Hepatitis, möglicherweise bereits Übergang in eine Zirrhose.										
15.5.71		a) 4,68	0,26	0,76	1,05	1,27	80	0,5	1,55	27 9
		b) 58,5	3,3	9,2	<u>13,1</u>	15,9				
8.4.71	45	a) 4,13	0,29	0,47	0,93	1,34	<u>70</u>	1,0	1,8	20 9
		b) 55,7	3,2	9,1	12,4	15,1				
10.4.71	24	a) 4,01	0,27	0,7	0,91	1,33	<u>70</u>	1,0	1,4	14 7
		b) 55,3	3,7	9,3	12,5	18,7				
21.4.71	31	a) 4,26	0,27	0,65	0,91	<u>1,72</u>	<u>70</u>	0,7	1,3	14 7
		b) 54,7	3,5	8,3	11,5	<u>22,0</u>				
Lap. vom 1.7.71: makroskopisch unauffällige Leber P.E. vom 1.7.71: chronisch-aggressive Hepatitis										
15.6.71	12	a) 3,61	0,21	0,41	0,68	1,21	80	-	-	99 146
		b) 59,0	3,5	6,6	11,1	<u>19,8</u>				
13.7.71	39	a) 3,9	0,19	0,48	0,54	1,28	80	-	1,0	14 6
		b) 61,0	3,0	7,5	8,5	<u>20,0</u>				
21.7.71	24	a) 4,4	0,17	0,57	0,72	1,38	90	0,5	1,3	14 14
		b) 60,4	2,6	7,85	10,05	<u>19,8</u>				
Lap. vom 6.6.69: akuter Schub einer chronischen Hepatitis P.E. vom 6.6.69: chronisch-aggressive Hepatitis wahrscheinlich mit Umbauvorgängen										
16.4.69	48	a) <u>3,09</u>	0,17	0,54	0,67	<u>2,01</u>				
		b) <u>47,1</u>	2,6	8,3	10,3	<u>31,7</u>				
		b) <u>45,3</u>	2,4	7,6	11,9	<u>32,8</u>				
		b) <u>47,6</u>	2,7	7,1	11,1	<u>31,2</u>				

Chronisch-aggressive Hepatitis

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. G. 100 ml	CAF-Elektrophorese					M+S mg 100ml	Bilirubin dir ges [mg 100ml]	GOT mU ml	GPT mU ml
		a) [g/100 ml]	b) [rel%]							
		Alb.	α_1	α_2	β	γ				
D.W.		Lap. vom 14.5.71: chronisch-entzündliche, sogenannte bunte Leber mit beginnender Zirrhose. P.E. vom 12.6.71: chronisch-aggressive Hepatitis								
11.2.7,37	a)	2,98	0,30	0,79	0,91	2,39	40	-	0,5	2
	b)	40,5	4,1	10,8	12,4	32,2				
3.6.6,67	a)	2,64	0,22	0,56	0,79	2,46	30	2,5	2,4	41
	b)	39,6	3,2	8,4	11,8	57,0				
G.W.		Lap. vom 30.6.71: chronische Hepatitis P.E. vom 30.6.71: chronisch-aggressive Hepatitis mit Umbauvorgängen								
24.6.3,00	a)	3,1	0,2	0,5	0,7	1,5	10	-	1,1	1
	b)	3,1	0,2	0,5	0,7	1,5				
13.7.7,43	a)	3,1	0,2	0,5	0,7	1,5	10	-	1,1	1
	b)	56,3	4,0	1,1	1,2	1,2				
H.E.		Lap. vom 9.2.71: Steatose, aktive Entzündung mit Verdacht auf bej. Umbau. P.E. vom 9.2.71: chronisch-aggressive Hepatitis								
25.1.7,05	a)	3,1	0,2	0,5	0,7	1,5	10	-	1,1	1
	b)	54,1	3,63	8,45	14,9	18,92				
5.2.7,24	a)	3,95	0,34	0,65	1,02	1,23	90	-	0,7	11
	b)	3,1	0,2	0,5	0,7	1,5				
L.W.		P.E. vom 6.7.71: chronisch-aggressive Hepatitis								
25.6.7,05	a)	4,56	0,55	0,52	0,75	0,87	90	-	-	-
	b)	64,7	4,92	7,33	10,7	12,5				
13.7.6,29	a)	3,77	0,27	0,53	0,79	0,88	90	-	1,1	10
	b)	60,0	4,1	9,3	12,6	14,0				
21.7.6,69	a)	3,94	0,23	0,53	0,88	1,06	90	0,6	1,3	14
	b)	59,0	3,47	8,68	13,2	15,65				

Chronisch-aggressive Hepatitis

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. g. 100 ml	CAF-Elektrophorese					M+S mg 100ml	Bilirubin		GOT mU ml	GPT mU ml
		a) [g/100 ml]	b) [rel %]					dir	ges		
		Alb.	α_1	α_2	β	γ		[mg 100ml]			
K.L.											
Lap. vom 8.6.71: posthepatische Leberzirrhose mit einem akuten hepatischen Schub											
P.E. vom 8.6.71: chronisch-aggressive Hepatitis											
28.5.6,2	a)	3,79	0,19	0,54	0,63	1,05	90	1,0	1,8	-	-
	b)	61,02	3,15	8,66	10,22	16,95					
5.6.6,40	a)	4,04	0,12	0,5	0,6	1,2	90	1,0	1,7	115	74
	b)	62,7	1,93	7,69	9,23	18,45					
13.7.5,51	a)	<u>3,47</u>	0,12	0,42	<u>0,48</u>	1,02	80	0,5	1,7	78	49
	b)	63,0	2,2	7,0	8,7	17,5					
21.7.6,45	a)	<u>3,38</u>	0,33	0,62	0,78	1,37	80	1,0	2,1	110	71
	b)	<u>52,1</u>	<u>5,12</u>	9,51	12,07	<u>21,2</u>					
K.G.											
Lap. vom 17.5.71: fortgeschrittene chronische Hepatitis											
P.E. vom 17.5.71: chronisch-aggressive Hepatitis											
11.3.9,1	a)	3,81	0,25	0,48	<u>1,92</u>	<u>2,64</u>	<u>30</u>	6,2	7,6	425	405
	b)	<u>41,9</u>	2,75	5,26	<u>21,04</u>	<u>29,05</u>					
6.4.8,38	a)	<u>3,23</u>	0,22	0,49	0,64	<u>3,8</u>	<u>30</u>	4,9	5,2	210	155
	b)	<u>3,4</u>	2,1	6,2	<u>7,7</u>	<u>45,5</u>					
7.5.7,87	a)	3,75	0,22	0,47	0,75	<u>2,68</u>	<u>40</u>	2,0	2,3	-	-
	b)	<u>47,65</u>	2,75	5,91	9,54	<u>34,15</u>					
14.5.7,73	a)	3,6	0,17	0,53	0,79	<u>2,64</u>	<u>40</u>	1,8	2,3	20	25
	b)	<u>46,75</u>	2,25	6,5	10,25	<u>34,25</u>					
1.1.7,62	a)	<u>3,35</u>	0,26	0,61	0,85	<u>2,56</u>	<u>50</u>	1,0	1,5	19	29
	b)	<u>44,0</u>	3,42	8,1	10,88	<u>33,6</u>					
H.G.											
Lap. vom 17.10.62: aktive, chronische Hepatitis mit geringgradiger Verfettung											
P.E. vom 17.10.69: akuter Schub einer chronisch-aggressiven Hepatitis											
P.E. vom 5.8.70: akuter Schub einer chronisch-aggressiven Hepatitis											
2.1.9,1	a)	<u>3,22</u>	0,22	0,38	<u>1,94</u>	<u>3,34</u>	<u>30</u>	0,5	1,2	95	133
	b)	<u>35,4</u>	2,38	<u>4,16</u>	<u>21,44</u>	<u>36,62</u>					

Chronisch-aggressive Hepatitis

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. C.	DAF-Elektrophorese					4+S mg	Bilirubin dir ges [100ml]	GOT mU [ml]	GGT mU [ml]
	100 ml	a) [5/100 ml]	b) [rel]							
		Alb.	α_1	α_2	β	γ				
Mi.G.		Lap. vom 12.1.70: Fettleber mit beginnenden Umbau- vorgängen P.E. vom 12.1.70: chronisch-aggressive Hepatitis								
23.2.6,3	a)	2,52	0,19	0,5	0,88	2,21	430	12,0	13,0	-
	b)	40,0	3,0	8,0	14,0	35,0				
6.4.5,32	a)	2,51	0,23	0,42	0,61	1,5	30	1,6	1,9	32 17
	b)	47,0	5,5	8,0	11,3	28,2				
N.H.		Lap. vom 3.2.71: sogenannte bunte Leber P.E. vom 3.2.71: chronisch-aggressive Hepatitis								
6.1.8,34	a)	3,69	0,38	0,76	1,23	2,28	40	2,0	2,2	23 3
	b)	44,3	4,5	9,1	14,8	27,3				
5.2.7,81	a)	3,65	0,22	0,64	1,06	2,24	60	2,4	1,0	11 7
	b)	46,8	2,91	8,24	13,5	28,55				
K.E.		P.E. vom 21.6.71: chronisch-aggressive Hepatitis								
12.7.6,77	a)	3,88	0,22	0,65	0,68	1,16	80	0,9	1,5	47 23
	b)	47,8	4,1	8,1	11,7	17,1				
13.7.6,67	a)	3,98	0,21	0,49	0,86	1,13	80	0,3	1,3	45 10
	b)	59,6	3,2	7,3	13,0	16,9				
25.7.6,88	a)	3,83	0,23	0,57	0,83	1,1	70	-	0,9	14 11
	b)	58,4	3,5	8,74	12,59	16,71				
L.W.		Lap. vom 26.3.71: hochgradige Steatose, Zeichen aktiver Begleitentzündung P.E. vom 26.3.71: Fettleber und chronisch-aggres- sive Hepatitis								
18.3.7,05	a)	3,76	0,28	0,66	1,03	1,32	-	-	-	-
	b)	53,35	4,0	9,33	14,67	18,65				
6.4.7,24	a)	3,89	0,14	0,69	0,77	1,75	-	-	-	-
	b)	53,8	1,9	9,6	10,6	24,1				

Chronisch-aggressive Hepatitis

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. [100 ml]	CAF-Elektrophorese					M+S mg [100ml]	Bilirubin		GOT mU [ml]	GPT mU [ml]
		a) [g/100 ml]	b) [rel.]					dir	ges		
		Alb.	α_1	α_2	β	γ		[mg 100ml]			
Sen.A.											
P.E. vom 5.5.71: chronisch-aggressive Hepatitis											
27.4.7,31		a) 3,93	0,27	0,72	1,09	1,8	70	-	-	-	-
		b) 50,4	3,4	9,2	13,9	23,1					
14.5.7,50		a) 3,6	0,18	0,59	1,22	2,09	80	0,7	1,0	23	25
		b) 46,8	2,4	7,6	16,0	27,2					
1.6.7,50		a) 4,09	0,2	0,64	1,22	1,85	60	0,6	1,0	18	17
		b) 51,05	2,48	8,05	15,21	23,21					
Sen.A.											
P.E. vom 21.4.71: chronisch-aggressive Hepatitis, möglicherweise schon Übergang in eine Zirrhose.											
18.3.8,6		a) 4,35	0,44	0,74	1,37	1,7	6	17,0	1,4	-	-
		b) 50,0	2,1	5,2	15,1	19,7					
2.4.8,5		a) 3,57	0,33	1,09	1,0	1,0	60	-	-	12	10
		b) 43,0	4,0	13,0	2,2	2,2					
6.4.7,57		a) 4,47	0,39	0,67	1,22	1,3	50	1,0	2,0	14	14
		b) 53,0	4,0	8,0	15,0	20,0					
14.5.7,43		a) 3,6	0,29	0,5	1,22	1,2	50	1,0	2,0	20	27
		b) 43,4	3,92	7,0	15,56	23,56					
V.G.											
Lap. vom 30.3.71: chronisch-progrediente Hepatitis mit fein- bis mittelknotiger Zirrhose.											
P.E. vom 30.3.71: chronisch-aggressive Hepatitis mit beginnenden Umbauvorgängen.											
16.2.6,43		a) 3,68	0,14	0,28	0,42	1,96	50	8,3	9,1	221	165
		b) 50,0	2,0	1,2	1,0	3,2					
14.5.7,50		a) 3,0	0,1	0,1	0,0	1,0	50	1,0	2,0	20	11
		b) 50,0	0,1	0,0	0,0	0,0					
1.6.7,50		a) 3,73	0,10	0,40	0,0	1,23	40	1,0	1,4	14	13
		b) 53,0	3,7	6,4	2,0	27,2					

Chronisch-aggressive Hepatitis:

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. 100 ml	CaF-Elektrophorese a) [g/100 ml] b) [rel%] Alb.	α_1	α_2	β	γ	h+s mg 100ml	bilirubin dir Ges mg 100ml	GGT ml ml	ALT ml ml
E.K.		Lap. vom 18.5.71: chronisch-aggressive Hepatitis mit zirrhotischen Umbauvorgängen								
29.4.	8,19	a) 4,79	0,34	0,58	0,96	1,52	70	-	0,3	-
		b) 53,5	3,34	10,02	12,5	11,45				
3.6.	7,55	a) 3,31	0,43	0,64	1,19	1,90	70	-	1,3	11
		b) 59,5	2,26	7,04	11,7	18,2				
H.K.		Lap. vom 30.4.71: Hepatitis 10.5.71: chronische Hepatitis mit mäßiger Cholestase. P.L. vom 21.5.71: chronisch-aggressive Hepatitis mit Cholestase.								
7.4.	8,19	a) 4,35	0,27	0,82	1,09	1,60	80	3,3	3,6	-
		b) 53,5	3,34	10,02	12,5	11,45				
13.4.	7,55	a) 2,22	0,33	0,47	1,23	1,67	80	0,7	2,0	32
		b) 47,6	4,4	6,4	10,4	22,5				
3.6.	7,55	a) 3,31	0,43	0,64	1,19	1,90	70	14,3	15,2	92
		b) 43,9	2,68	8,53	12,87	26,02				
13.7.	8,8	a) 4,22	0,36	0,75	1,20	1,67	50	7,9	8,4	27
		b) 46,0	4,3	8,4	17,9	21,4				
20.7	7,28	a) 3,63	0,25	0,56	1,22	1,77		7,1	1,1	21
		b) 50,7	3,48	7,67	17,37	20,81				
H.M.		Lap. vom 3.8.71: chronische Hepatitis, Verdacht auf Umbau P.L. vom 1.9.71: chronisch-aggressive Hepatitis								
21.6.	8,29	a) 2,22	0,27	0,41	0,73	1,37	70	-	-	-
		b) 53,5	3,34	10,02	11,03	21,45				
21.7.	7,41	a) 4,3	0,25	0,56	0,88	1,22	70	-	-	-
		b) 51,2	3,48	7,67	11,2	26,0				

Chronisch-aggressive Hepatitis

Pat. u. Pat.	Ges. E.W. E.	CAF-Elektrophorese					Al+S mg 100ml	Bilirubin dir Ges mg 100ml	GOT mU ml	GPT mU ml
	100 ml	Alb.	α_1	α_2	β	γ				
J.F.		Lap. vom 27.5.71: chronische Hepatitis mit leichter Verfettung P.E. vom 27.5.71: chronisch-aggressive Hepatitis								
27.4.6,07	a)	<u>3,54</u>	0,19	0,45	0,75	<u>1,76</u>	<u>70</u>	2,2	2,5	137 194
	b)	<u>53,0</u>	2,83	6,7	10,95	<u>26,52</u>				
14.5.6,75	a)	<u>3,38</u>	0,25	0,59	0,91	<u>1,62</u>	<u>70</u>	4,0	4,6	246 290
	b)	<u>50,0</u>	3,7	8,8	<u>13,5</u>	<u>24,0</u>				
G.J.		Lap. chronische Hepatitis P.E. chronisch-aggressive Hepatitis								
14.6.8,37	a)	<u>4,19</u>	0,28	0,59	1,01	<u>2,30</u>	<u>30</u>	11,9	12,5	112 63
	b)	<u>50,0</u>	3,3	7,0	12,1	<u>27,6</u>				
20.7.8,00	a)	<u>4,21</u>	0,33	0,71	0,85	<u>1,9</u>	<u>30</u>	1,2	1,3	14 17
	b)	<u>52,7</u>	4,12	8,82	10,56	<u>23,8</u>				
K.G.		Lap. vom 2.7.71: chronische Hepatitis mit Zeichen aktiver Entzündung P.E. vom 13.7.71: chronisch-aggressive Hepatitis								
2.7.7,39	a)	<u>3,97</u>	0,34	0,43	1,01	<u>2,59</u>	<u>30</u>	13,6	13,8	245 90
	b)	<u>47,4</u>	4,03	5,7	12,07	<u>30,8</u>				
13.7.7,00	a)	<u>3,93</u>	0,32	0,61	0,93	<u>1,7</u>	<u>30</u>	2,4	2,7	114 45
	b)	<u>52,4</u>	4,3	8,1	12,4	<u>22,8</u>				
13.7.7,00	a)	<u>3,8</u>	0,17	0,43	0,87	<u>2,16</u>	<u>30</u>	2,4	3,1	27 21
	b)	<u>51,2</u>	2,33	5,82	11,63	<u>29,02</u>				
...		Lap. vom 4.6.71: chronische Hepatitis, zirrhotische Umbauvorgänge wahrscheinlich P.E. vom 4.6.71: geringe in Abheilung begriffene Hepatitis. P.E. vom 23.6.64: chronisch-aggressive Hepatitis								
13.7.7,00	a)	<u>2,90</u>	0,30	0,92	0,84	<u>2,27</u>	100	-	-	- -
	b)	<u>39,6</u>	4,84	<u>12,61</u>	11,55	<u>31,4</u>				
14.5.6,67	a)	<u>2,58</u>	0,27	0,68	0,74	<u>2,38</u>	90	1,2	1,4	5 2
	b)	<u>38,7</u>	4,4	10,2	11,0	<u>35,7</u>				

Chronisch-aggressive Hepatitis

Pat. n. Dat.	Ges. E.W. 100 ml	JAF-Elektrophorese					+ mg 100ml	- mg 100ml	dir [mg 100ml]	ges [mg ml]	TP [mg ml]
		a) [G/100 ml] b) [rel%]									
		Alb.	α_1	α_2	β	γ					
S.S.											
Lap. vom 22.7.71: Steatosis hepatis mit Begleit- entzündung. P.E. vom 22.7.71: mäßig chronisch-aggressive Hepatitis											
13.7.	3,37	a) 4,93	0,35	0,97	0,9	1,28	80	-	0,9	39	28
		b) 3,4	1,2	1,1	1,1	14,6					
21.7.	7,1	a) 4,48	0,28	0,8	0,95	1,13	90	0,8	1,0	20	23
		b) 5,1	1,1	1,4	1,1	14,8					
K.F.											
Lap. vom 1.3.71: Zeichen chronischer Hepatitis P.E. vom 1.3.71: mäßig chronisch-aggressive Hepatitis											
8.2.	7,5	a) 2,72	0,46	1,44	0,79	1,24	100	-	-	29	29
		b) 38,5	6,5	20,35	11,25	1,3					
11.3.	11,1	a) 4,1	0,41	1,41	0,6	1,19	100	-	-	-	-
		b) 60,7	2,98	9,54	9,54	17,24					
21.5.	1,2	a) 3,78	0,21	0,68	0,64	1,1	100	-	0,5	4,1	21
		b) 61,8	1,63	1,1	1,1	14,8					
1.4.	6,4	a) 2,96	0,32	1,11	0,72	1,22	100	-	-	13	0
		b) 45,65	4,98	17,0	12,02	20,32					
L.H.											
Lap. vom 5.7.71: Befund wie nach durchgemachter Hepatitis P.E. vom 5.7.71: chronisch-aggressive Hepatitis, mäßig.											
19.5.	8,0	a) 4,76	0,24	1,05	0,94	1,01	90	17,2	18,2	-	-
		b) 11,1	1,1	13,1	11,7	1,1					
13.7.	5,75	a) 3,09	0,26	0,71	0,88	0,81	90	1,8	2,5	18	29
		b) 53,8	4,5	12,2	15,4	14,1					
21.7.	6,5	a) 3,33	0,36	0,88	0,97	0,96	90	5,9	6,5	16	27
		b) 51,2	5,58	13,53	14,99	14,7					

Leberzirrhose (66,73)

Die sichere pathologisch-anatomische Diagnose wird hier eher laparoskopisch, durch Betrachtung der Organoberfläche, als durch die Probeexzision gestellt. Besonders bei der blinden Nadelbiopsie kann man zufällig Gebiete treffen, z.B. größere Pseudoläppchen, die völlig normal aussehen.

Makroskopisch sieht man eine fein- bis grobhöckerige Leberoberfläche. Zwischen den knotigen Regeneraten verlaufen graurote bis graugelbe Bindegewebsstränge. Oft ist die Kapsel der Leber verdickt.

Histologisch findet man einen knotigen, pseudo-lobulären Umbau des Leberparenchyms mit mehr oder weniger breiten Bindegewebsstraßen, welche das Organ regellos durchziehen. Das Bindegewebe und die Periportalfelder sind entzündlich infiltriert. Die Infiltrationen sind teils zum Parenchym hin scharf abgegrenzt, teils dringen sie in das Parenchym ein. Für eine Progredienz des Prozesses sprechen keilförmige bindegewebige Einbrüche in das Parenchym mit dichten zelligen Infiltraten, Schäden an den Leberzellen und eine Aktivität der von Kupferschen Sternzellen. Verliert die Zirrhose ihre Progredienz, so ist das an dem Rückgang der zelligen Infiltrationen zu erkennen. Die Grenzen zwischen Bindegewebe und Parenchym werden wieder scharf.

Die wichtigsten Erkrankungen, aus denen sich eine Zirrhose entwickeln kann, sind:

Virushepatitis; chronischer Alkoholismus und andere zur Hepatose führende Noxen; Cholestasen; Zirkulationsstörungen, z.B. Cirrhose cardiaque oder Budd-Chiari-Syndrom; Infektionskrankheiten.

Klinisch findet man bei der kompensierten Leberzirrhose folgende subjektiven, uncharakteristischen Symptome:

hochgradige Erschöpfung, Inappetenz, Meteorismus, unbestimmte

Leibschmerzen und Gewichtsverlust. Im fortgeschrittenen Stadium kommen Menstruationsstörungen, Potenzverlust und Symptome der hämorrhagischen Diathese hinzu.

Objektiv tastet man eine vergrößerte stumpfrandige, oder eine mäßig vergrößerte höckrige Leber. Im akuten Schub ist die Palpation meistens schmerzhaft. Bei fortgeschrittenen Zirrhosen kommt es zu einer Schrumpfung des Organs.

Weitere Symptome, die mehr oder weniger regelmäßig gefunden werden, sind: Spider naevi, Teleangiektasien, Palmarerythem, Weißfleckung der Haut, Nagelveränderungen (Weißnägel, seltener Uhrglasnägel), Hypogonadismus (femininer Behaarungstyp, Hodenatrophie, Gynäkomastie). Die hämorrhagische Diathese beruht auf einer Thrombozytopenie und Kapillarschädigung. Weiterhin zeigt die Mundschleimhaut Veränderungen, Lacklippen und eine glatte rote Zunge.

Aufgrund der portalen Hypertension entsteht eine Splenomegalie. Durch die verstärkte Durchblutung und den erhöhten Druck in den porto-cavalen Anastomosen bilden sich verschiedene variköse Venenkomplexe aus. Von diesen sind die Oesophagusvarizen prognostisch am ungünstigsten, da diese leicht verletzlich sind und der Patient innerhalb kürzester Zeit veroluted, wenn er nicht sofort mit einer Sengstaken-Sonde, Blutkonserven, Hämostyptika und blutdrucksenkenden Medikamenten behandelt wird.

Die Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose sind Aszites, Ikterus und Oesophagusvarizenblutungen.

Labordiagnostisch findet man einen pathologischen Bromsulfaleintest, eine Hypalbuminämie und eine Hypergammaglobulinämie. Die Transaminasen sind oft nur mäßig erhöht.

Zeichen der Progredienz sind eine zunehmende Hypergammaglobulinämie, stark erhöhte Transaminasen, eine Hyperbilirubinämie

und ein stark erhöhter Bromsulfaleinretentionstest (11,14).

Untersuchungsergebnisse:

95,42% der Takata-Reaktionen sind pathologisch verändert. Die Elektrophorese zeigt in 97,96% Abweichungen von den Normalwerten. In 87,5% stimmen die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden annähernd überein.

Die elektrophoretischen Ergebnisse:

Fraktion	Untersuchungen	Abweichung von den Normalwerten	Pathologische Ergebnisse in %
Albumine	30mal absolut↓	2,11 - 3,57 g/100 ml	61,22
	42mal relativ↓	33,0 - 54,12 rel%	85,71
Alpha-1-Gl	1mal absolut↓	0,06 g/100 ml	2,04
	1mal relativ↓	1,03 rel%	2,04
	3mal relativ↑	5,22 - 5,5 rel%	6,12
Alpha-2-Gl	2mal absolut↓	0,17 - 0,23 g/100 ml	4,08
	2mal absolut↑	0,9 g/100 ml	4,08
	4mal relativ↑	11,2 - 11,9 rel%	8,16
Beta-Gl	4mal absolut↓	0,26 - 0,5 g/100 ml	8,16
	5mal relativ↓	7,1 - 8,09 rel%	10,2
	5mal absolut↑	1,12 - 1,19 g/100 ml	10,2
Gamma-Gl	13mal relativ↑	13,25 - 16,7 rel%	26,52
	32mal absolut↓	1,64 - 4,56 g/100 ml	65,28
	43mal relativ↑	21,65 - 50,8 rel%	87,72

In 63,24% der Untersuchungen sind gleichzeitig die Albumine vermindert und die Gamma-Globuline erhöht. 16,32% zeigen gleichzeitig eine Albuminerniedrigung, eine Beta- und Gamma-Globulinvermehrung, und in 6,12% sind eine Albuminverminderung und Beta-Globulinvermehrung zu finden. Die Reaktionskonstellationen der Hepatitis und der Zirrhose nach Märkl (44) sind durch die CAF-Elektrophorese in 85,68% der Untersuchungen erfüllt. Allerdings hat sich die, bei der Reaktionskonstellation der Leber-

zirrrose, beschriebene Beta-Gamma-Globulinverschmelzung in den vorliegenden Pherogrammen nicht ergeben (5,44).

Eine Hypalbuminämie oder Hypergamma- oder Hyperbeta-Globulinämie ist bei 97,96% der Pherogramme zu finden.

Anschließend an die Gruppe der pathologisch-anatomisch diagnostizierten Leberzirrhosen folgt eine Tabelle mit Zirrhosen, die klinisch diagnostiziert wurden. Hier wird demonstriert, wie die CAF-Elektrophorese, neben anderen diagnostischen Hilfsmitteln, mithilft, die Diagnose Leberzirrhose wahrscheinlicher zu machen.

Leberzirrhose

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. G. 100 ml	GAF-Elektrophorese					G+S mg 100ml	Bilirubin		GGT mU ml	GPT mU ml
		a) [g/100 ml]						dir. ges.			
		b) [rel%]						[mg 100ml]			
		α_0	α_1	α_2	β	γ					
E.S.											
Sektion vom 8.2.71: ausgeprägte periportale Leberzirrhose.											
19.11.5,71	a)	<u>2,24</u>	0,16	0,36	0,59	<u>2,36</u>	<u><30</u>	-	-	-	-
	b)	<u>39,03</u>	2,87	3,32	10,35	<u>41,45</u>					
5. 1.5,6	a)	<u>2,11</u>	0,14	<u>0,23</u>	<u>0,33</u>	0,79	<u><30</u>	-	-	-	-
	b)	<u>45,2</u>	3,2	0,5	9,1	<u>22,0</u>					
25. 1.6,1	a)	<u>2,73</u>	0,16	0,3	0,62	<u>2,24</u>	<u>30</u>	-	-	-	-
	b)	<u>45,5</u>	2,65	4,93	10,22	<u>30,7</u>					
5. 2.5,5	a)	<u>2,14</u>	0,11	<u>0,17</u>	<u>0,26</u>	0,92	<u>30</u>	0,	2,35	29	11
	b)	<u>59,0</u>	3,15	4,75	<u>7,1</u>	<u>20,0</u>					
Lap. vom 6.4.71: progrediente Leberzirrhose, akuter dystrophischer Schub											
5. 3.6,07	a)	<u>3,53</u>	0,1	0,46	0,68	<u>1,91</u>	<u><30</u>	-	1,1	-	-
	b)	<u>52,8</u>	1,38	6,94	10,18	<u>28,7</u>					
5. 4.6,1	a)	<u>3,12</u>	<u>0,06</u>	0,34	0,56	<u>2,02</u>	<u>30</u>	0,9	2,2	32	41
	b)	<u>51,2</u>	<u>1,03</u>	5,04	8,23	<u>30,3</u>					
14. 4.6,19	a)	<u>3,24</u>	0,1	0,38	0,59	<u>1,93</u>	<u>40</u>	0,8	2,1	25	27
	b)	<u>52,3</u>	1,0	6,1	9,4	<u>30,6</u>					
5. 6.6,10	a)	<u>3,6</u>	0,15	0,47	0,74	<u>2,0</u>	<u><30</u>	1,4	2,2	20	130
	b)	<u>51,53</u>	2,14	6,7	10,98	<u>28,65</u>					
Sektion vom 22.9.71: Leberzirrhose											
15. 7.7,24	a)	<u>3,31</u>	0,22	0,61	0,83	<u>2,27</u>	<u>30</u>	2,3	3,2	18	16
	b)	<u>45,9</u>	3,1	8,3	11,4	<u>31,3</u>					
21. 7.5,13	a)	<u>2,15</u>	0,26	0,53	0,64	<u>1,55</u>	<u>30</u>	1,9	2,3	22	17
	b)	<u>41,2</u>	<u>5,22</u>	10,4	12,68	<u>29,8</u>					

Leberzirrhose

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. 100 ml	CAF-Elektrophorese					M+S mg 100ml	Bilirubin dir Ges [100ml]	GOT mU ml	GPT mU ml
		a) [g/100 ml]	b) [rel%]							
		Alb.	α_1	α_2	β	γ				
L.E.										
		Sektion vom 25.7.71: Leberzirrhose								
25.5.	7,85	a) 4,16	0,28	0,76	0,91	1,74	40	6,3	6,6	56 43
		b) 53,05	3,54	9,74	11,52	22,13				
3.6.	8,1	a) 3,8	0,36	0,9	0,96	2,08	30	7,0	7,2	56 52
		b) 47,7	4,11	11,2	11,95	20,2				
M.F.										
		Lap. vom 4.2.71: kleinknotige Leberzirrhose mit beginnender portaler Hypertension. Geringe Steatose und Verdacht auf entzündliche Aktivität.								
25.1.	7,94	a) 4,1	0,39	0,9	1,13	1,42	30	-	-	18 11
		b) 51,6	4,88	11,4	14,22	17,9				
5.2.	6,96	a) 3,6	0,3	0,69	1,01	1,36	30	-	0,5	19 0
		b) 51,9	4,11	10,1	14,6	19,3				
O.A.										
		P.E. vom 22.6.71: chronisch-persistierende Hepatitis Lap. vom 6.9.71: weitgehend fein- bis mittelknotige inaktive Leberzirrhose Sektion vom 5.10.71: klein- bis grobknotige Leberzirrhose.								
24.5.	7,83	a) 3,57	0,14	0,54	1,05	1,55	30	1,5	2,5	41 32
		b) 45,5	1,8	6,9	13,25	17,9				
1.7.	5,8	a) 2,73	0,17	0,46	0,7	1,74	30	1,5	2,5	41 32
		b) 47,0	3,0	8,0	12,0	17,9				
15.7.	4,85	a) 2,58	0,13	0,4	0,37	1,77	30	1,5	2,5	41 32
		b) 53,2	2,6	8,0	12,7	17,9				
27.7.	7,37	a) 3,1	0,17	0,4	0,7	1,77	30	1,5	2,5	41 32
		b) 51,6	3,97	11,9	14,93	17,9				
28.7.	5,17	a) 2,67	0,14	0,36	0,5	1,77	30	1,5	2,5	41 32
		b) 51,7	2,63	7,02	9,65	17,9				

Leberzirrhose

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. [100 ml]	CAF-Elektrophorese						M+S mg [100ml]	Bilirubin		GOT mU [ml]	GPT mU [ml]
		a) [g/100 ml]	b) [rel%]						dir [ges mg [100ml]			
		Alb.	α_1	α_2	β	γ						
R.E.		Lap. vom 28.4.71: aktive Leberzirrhose bei deutlicher Verfettung										
7. 4.	8,35	a) 4,54	0,3	0,79	1,19	1,55	70	-	-	32	24	
		b) 54,12	3,56	9,48	14,22	18,62						
14. 5.	8,06	a) 4,09	0,32	0,7	0,98	1,97	100	-	0,7	18	14	
		b) 50,72	3,74	8,6	12,32	24,62						
R.F.		P.E. vom 21.6.71: Leberzirrhose mit ausgedehnten Umbauvorgängen										
11. 5.	7,34	a) 3,09	0,27	0,64	0,82	2,52	30	1,1	2,2	-	-	
		b) 42,1	3,73	8,68	11,18	34,31						
R.R.		Lap. vom 19.1.71: mittelknotige Leberzirrhose mit Zeichen entzündlicher Aktivität. Mäßige Steatose										
30.11.	7,81	a) 4,03	0,3	0,73	0,87	1,88	50	0,45	1,1	47	21	
		b) 51,5	3,96	9,35	11,15	24,04						
3. 2.	7,81	a) 3,9	0,3	0,76	0,81	2,04	60	0,3	1,0	25	18	
		b) 49,9	3,84	9,74	10,31	26,21						
5. 2.	7,81	a) 4,26	0,22	0,8	0,68	1,85	80	-	0,85	23	18	
		b) 54,5	2,83	10,13	8,62	23,92						
R.W.		Lap. vom 6.5.71: posthepatische Narbenleber mit Übergang in Zirrhose. P.E. vom 6.5.71: Leberzirrhose, erhebliche Umbauvorgänge.										
12. 4.	7,81	a) 3,35	0,23	0,63	1,06	2,54	30	0,9	1,7	56	27	
		b) 42,9	2,91	8,05	13,54	32,6						
3. 6.	7,56	a) 2,53	0,19	0,41	0,86	3,57	30	1,5	2,4	101	45	
		b) 33,0	2,4	5,2	11,4	48,0						

Leberzirrhose

Pat. u. Dat.	Ges. E.W. g. 100 ml	CAF-Elektrophorese a) [g/100 ml] b) [rel%]	Alb.	α_1	α_2	β	γ	M+S mg 100ml	Bilirubin dir ges [mg 100ml]	GOT mU ml	GPT mU ml
S.K.		Lap. vom 21.4.70: noduläre, aktive, postnekrotische Leberzirrhose P.E. vom 21.4.70: chronisch-aggressive Hepatitis mit beginnendem Umbau. Lap. vom 25.5.71: aktive, postnekrotische Zirrhose erhebliche Progredienz der Umbauvorgänge.									
1.6.	7,91	a) 3,92	0,24	0,76	0,97	2,02	50	0,8	1,3	47	09
		b) 49,5	3,05	9,62	12,3	25,53					
24.6.	7,0	a) 3,39	0,21	0,77	0,84	1,89	50	0,5	1,35	32	41
		b) 47,0	3,0	11,0	12,0	27,0					
Sektion: Laennec'sche Leberzirrhose											
1.7.	7,1	a) 3,1	0,2	0,8	0,9	1,1	50	-	-	-	-
		b) 4,2	3,4	10,0	12,0	24,0					
18.5.	6,2	a) 2,7	0,1	0,9	0,9	1,1	50	-	0,2	13	7
		b) 4,2	3,4	10,0	12,0	24,0					
3.6.	7,1	a) 3,1	0,2	0,8	0,9	1,1	50	-	0,1	23	7
		b) 50,5	3,0	11,0	12,0	27,0					
20.5.		Lap. vom 20.5.71: mittel- bis grobknotige inaktive Leberzirrhose									
18.5.	6,54	a) 4,14	0,21	0,51	0,77	0,91	80	0,9	1,45	19	14
		b) 63,4	3,27	7,85	11,75	13,75					
5.6.	7,1	a) 3,1	0,2	0,8	0,9	1,1	50	-	0,1	13	14
		b) 4,2	3,4	10,0	12,0	24,0					

Leberzirrhose

Dt.	P.E.	Serum-Elektrophorese					Albumin		Globulin		GPT
		a) [g/100 ml]	b) [g/l]				g/100 ml	g/l	g/100 ml	g/l	
		Alb.	α_1	α_2	β	γ					
P.F.		Lap. vom 2.8.71: Leberzirrhose									
25. 7.	7,24	a) <u>3,66</u>	0,31	0,72	0,96	1,59	<u>60</u>	6,0	6,9	72	38
		b) <u>50,51</u>	4,31	9,96	<u>13,3</u>	<u>21,52</u>					
26.10.	5,81	a) <u>2,75</u>	0,26	0,54	0,75	1,51	<u>50</u>	-	-	-	-
		b) <u>47,4</u>	4,4	9,3	12,9	<u>20,7</u>					
22. 6.	7,34	a) <u>3,13</u>	0,37	0,72	0,9	<u>2,17</u>	90	2,8	3,1	-	-
		b) <u>42,61</u>	5,05	10,47	13,27	<u>22,5</u>					
Sch.J.		Lap. vom 29.6.71: posthepatitische Leberzirrhose P.E. vom 29.6.71: Leberzirrhose mit breiten Narbenfeldern, hochgradige Rundzellinfiltration.									
18. 6.	5,9	a) <u>3,3</u>	0,21	0,53	0,56	1,3	<u>30</u>	-	-	-	-
		b) <u>56,0</u>	3,5	9,0	9,5	<u>22,0</u>					
20. 7.	6,03	a) <u>3,02</u>	0,31	0,63	0,59	1,48	<u>30</u>	1,3	2,5	40	32
		b) <u>50,0</u>	<u>5,23</u>	10,46	9,8	<u>24,51</u>					
5. 8.	6,96	a) <u>3,22</u>	0,34	0,73	0,83	<u>1,74</u>	<u>30</u>	0,8	2,4	41	21
		b) <u>47,0</u>	4,9	10,6	12,2	<u>25,3</u>					
27.10.	6,58	a) <u>3,06</u>	0,36	0,7	1,04	1,42	<u>30</u>	1,4	2,0	53	31
		b) <u>46,5</u>	<u>5,5</u>	10,6	<u>15,75</u>	<u>21,55</u>					
P.		Lap. vom 11.3.69: aktive, chronische Hepatitis mit zirrhotischem Umbau. P.E. vom 11.3.69: chronisch-aggressive Hepatitis P.E. vom 10.7.71: akuter Schub einer chronisch-aggressiven Hepatitis. Lap. vom 8.6.71: aktive Zirrhose P.E. vom 8.6.71: chronisch-aggressive Hepatitis Pseudoläppchenbildung, Übergang in eine Zirrhose.									
9. 6.	9,62	a) <u>3,19</u>	0,26	0,67	0,94	<u>4,56</u>	<u>30</u>	-	0,5	47	29
		b) <u>33,03</u>	2,75	6,95	9,77	<u>47,5</u>					

Leberzirrhose

Pat. u. Dat.	Ges. F.W.	CAF-Elektrophorese a) [g/100 ml] b) [rel.]	1+S mg 100ml	Bilirubin dir ges [mg 100ml]	GF ml	UF ml					
		Alb.	α_1	α_2	β	γ					
W.S.		Lap. vom 13.4.71: grobknotige Leberzirrhose mit mäßiger entzündlicher Aktivität									
26.3.72	7,24	a) 4,03	0,18	0,53	1,12	1,33	60	1,3	2,3	27	34
		b) 5,1	0,2	0,7	1,5	1,4					
14.5.67	6,67	a) 3,54	0,2	0,64	0,65	1,64	70	0,8	1,2	29	23
		b) 3,1	0,3	0,5	0,5	2,0					
B.K.		Sektion vom 30.3.71: kleinknotige Laennec'sche Leberzirrhose									
13.7.72	7,45	a) 3,1	0,1	0,1	0,1	3,77	40	0,1	1,1	2	11
		b) 33,1	2,6	5,5	8,0	50,8					
28.3.72	7,72	a) 2,69	0,23	0,59	1,15	3,06	30	-	-	-	-
		b) 34,2	2,95	7,65	14,9	39,6					
S.M.		Lap. vom 31.10.67: aktive Leberzirrhose jetzt: klinisch dekompensierte Leberzirrhose									
11.7.72		a) 3,1	0,1	0,1	0,1	3,77	30	-	-	-	-
		b) 33,1	2,6	5,5	8,0	50,8					
28.9.83	3,37	a) 3,89	0,28	0,52	1,1	2,7	30	-	-	-	-
		b) 46,5	3,3	7,6	14,9	39,6					
12.5.67	6,66	a) 4,1	0,18	0,53	1,12	1,33	-	-	-	125	34
		b) 5,1	0,2	0,7	1,5	1,4					

Klinische Diagnose: Leberzirrhose

Pat.	Ges.	CAF-Elektrophorese					g+S	Bilirubin		GOT	GPT
u.	L.W.	a) [x/100 ml]					ag	dir	ges	mU	mU
Dat.	[100 ml]	b) [rel%]					100ml	[mg]	[100ml]	ml	ml
		Alb.	α_1	α_2	β	γ					
<u>klinische Diagnose: weitgehend kompensierte Leberzirrhose</u>											
30.4.6,29	a)	<u>2,22</u>	0,16	<u>0,27</u>	<u>0,4</u>	<u>3,24</u>	<u>30</u>	3,6	5,75	18	14
	b)	<u>35,31</u>	2,55	<u>4,25</u>	<u>6,39</u>	<u>51,5</u>					
14.5.6,29	a)	<u>1,77</u>	0,18	<u>0,29</u>	<u>0,41</u>	<u>3,64</u>	<u>30</u>	2,0	3,0	20	9
	b)	<u>28,2</u>	2,87	<u>4,6</u>	<u>6,31</u>	<u>58,02</u>					
3.6.6,77	a)	<u>2,38</u>	0,15	<u>0,23</u>	<u>0,43</u>	<u>3,58</u>	<u>30</u>	1,9	2,4	15	9
	b)	<u>35,1</u>	2,22	<u>3,34</u>	<u>6,34</u>	<u>53,0</u>					
<u>klinische Diagnose: Oesophagusvarizenblutung, chronischer Alkoholabusus, Leberzirrhose</u>											
1.4.5,32	a)	<u>2,78</u>	0,18	0,56	0,68	1,12	<u>70</u>	-	0,7	14	7
	b)	<u>52,25</u>	3,34	10,55	12,76	<u>21,1</u>					
30.4.8,6	a)	<u>4,13</u>	0,27	0,63	0,88	<u>2,64</u>	<u>50</u>	0,5	1,0	16	9
	b)	<u>48,7</u>	3,0	7,2	10,7	<u>30,4</u>					
<u>klinische Diagnose: dekompensierte Leberzirrhose</u>											
28.1.6,1	a)	<u>3,48</u>	0,15	0,33	0,77	1,37	<u>50</u>	3,5	7,25	-	-
	b)	<u>57,0</u>	2,4	5,4	12,7	<u>22,5</u>					
5.2.5,04	a)	<u>2,66</u>	0,17	0,26	0,65	1,3	<u>40</u>	1,45	3,1	13	6
	b)	<u>52,5</u>	3,5	5,3	12,9	<u>25,8</u>					
<u>klinische Diagnose: Alkoholabusus Leberzirrhose</u>											
20.6.6,2	a)	<u>2,58</u>	0,22	0,63	0,7	<u>2,07</u>	<u>30</u>	-	-	-	-
	b)	<u>41,61</u>	3,57	10,12	11,3	<u>33,4</u>					
20.7.6,58	a)	<u>2,51</u>	0,22	0,51	0,78	<u>2,56</u>	<u>30</u>	1,3	1,9	10	10
	b)	<u>38,2</u>	3,27	7,84	11,77	<u>38,92</u>					

Es wird der Wert der Takata-Reaktion und der CAF-Elektrophorese für die Diagnose einer Paraproteinämie erörtert.

Das Plasmocytom ist eine maligne Erkrankung, ausgelöst durch tumorartige Wucherungen der Plasmazellen. Im generalisierten Stadium ist das Knochenmark befallen. Es können Spontanfrakturen auftreten. Lokalisierte Primärtumoren werden selten erfaßt. Sie sitzen meist im oberen Luft- und Speisewege.

Die Plasmazellen bilden bei dieser Erkrankung pathologische Globuline, die zu charakteristischen Eiweißveränderungen führen. Die Blutsenkungsreaktion ist extrem beschleunigt. Die Labilitätsreaktionen sind häufig positiv, das Gesamteiweiß im Serum ist meist vermehrt und das Pherogramm charakteristisch verändert. Da es sich um die Bildung pathologischer Eiweiße, Paraproteine, handelt, ist die CAF-Elektrophorese eine relativ spezifische Untersuchungsmethode, die neben der Knochenmarkspunktion, der Immunelektrophorese und der Harnuntersuchung auf Bence-Jones-Paraproteine zur Sicherung der Diagnose beiträgt. Die CAF-Elektrophorese liefert einen Anhaltspunkt für die Einteilung der Plasmocytome, je nach dem, in welcher Fraktion die Paraproteine anzutreffen sind.

Für eine genaue Paraproteindiagnostik reicht jedoch die CAF-Elektrophorese nicht aus, da die Fraktionen, die sich durch sie bestimmen lassen, heterogen zusammengesetzt sind. Ihren Anwendungsbereich kann man folgendermaßen abgrenzen: Die CAF-Elektrophorese sollte als diagnostisches Filter vor die aufwendigere Immunelektrophorese geschaltet werden, um die Paraproteindiagnostik in eine bestimmte Richtung zu lenken.

Man muß jedoch beachten, daß es auch vereinzelt Paraproteinämien gibt, welche elektrophoretisch nicht nachweisbar sind.

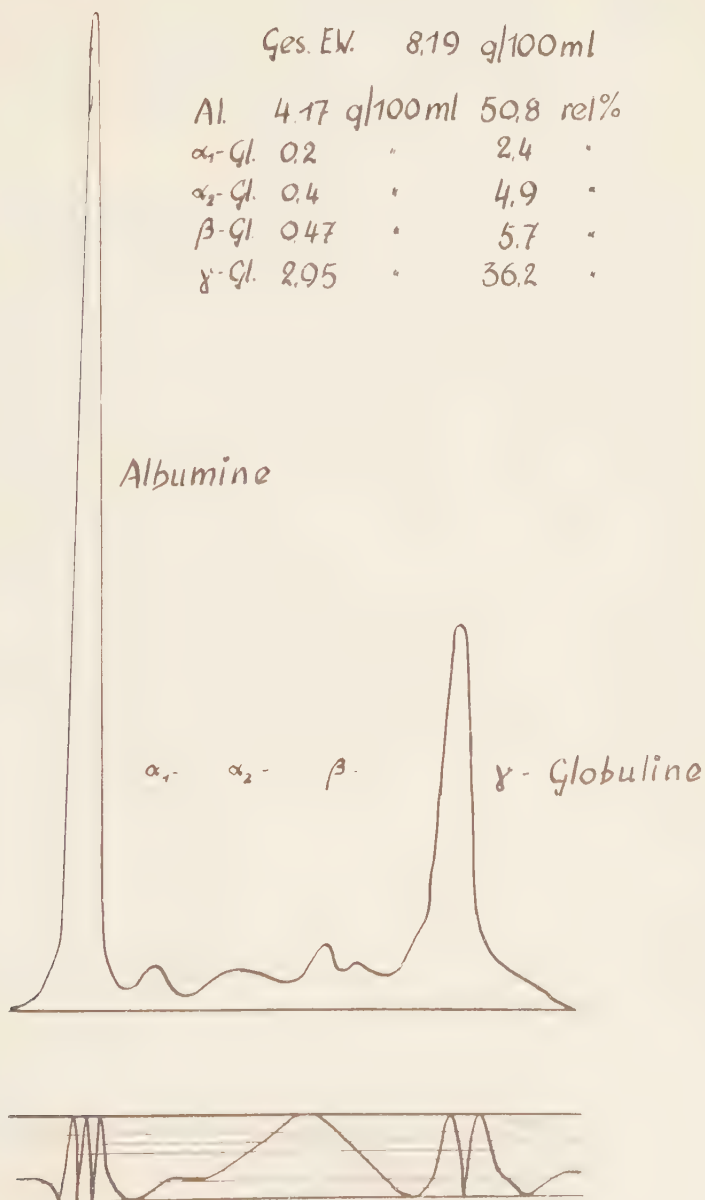
In der Regel stellt sich die Paraproteinämie im Pherogramm als hohe schmalbasige Zacke dar. Die Paraproteine laufen im Bereich der Beta- oder Gamma-Globuline. Selten findet man sie auch bei den Alpha-2-Globulinen.

Die genaue Klassifizierung der Paraproteine gelingt nur durch die Anwendung der Immunelektrophorese (28,39,42,43,44,45,53a, 51,50,51).

Diese fünfte Gruppe ist zwar sehr klein, sie zeigt aber ausreichend die völlige Unspezifität der untersuchten Labilitätsprobe für die Diagnostik einer Paraproteinämie. Bei allen Untersuchungen findet man einen positiven Takata-Ausfall, doch damit ist für die Diagnose "Plasmocytom" nichts gewonnen. Es läßt sich nur der Verdacht äußern, daß der Patient an einer Krankheit leidet, die mit einer hochgradigen Patnoproteinämie verknüpft ist. Diesen Schluß kann man jedoch auch schon aus der sehr stark beschleunigten Blutsenkungsreaktion ziehen.

Ganz andere Ergebnisse liefern die Elektrophoresediagramme. Alle Kurven lenken durch die steile Erhebung im Gamma-Globulinbereich den Verdacht auf eine Paraproteinämie. Die nähere Identifizierung dieser Serumeiweißfraktion ist Aufgabe der Immunelektrophorese.

Pherogramm bei einem γ -Plasmozytom



Plasmocytom

Pat. a. Dat.	BSG	Mes. n.W. [$\frac{G}{100 \text{ ml}}$]	CAF-Elektrophorese a) [$\frac{G}{100 \text{ ml}}$] b) [rel%] Alb. κ α_1 β γ					N+S [$\frac{mg}{100 \text{ ml}}$]
G.K.			γ - Plasmocytom					
5.4.71	81/105	7,81	a) 3,83	0,2	0,4	0,64	<u>2,74</u>	<u>40</u>
			b) <u>49,0</u>	2,58	5,15	8,15	<u>35,12</u>	
J.H.			γ - Plasmocytom					
13.7.	118/129	10,0	a) <u>2,28</u>	0,49	<u>0,91</u>	0,91	<u>5,41</u>	<u>30</u>
			b) <u>22,8</u>	4,9	9,1	9,1	<u>54,1</u>	
20.7.	137/142	9,86	a) <u>1,95</u>	0,49	0,73	<u>0,49</u>	<u>6,2</u>	<u>30</u>
			b) <u>19,75</u>	4,93	7,41	<u>4,93</u>	<u>62,98</u>	
R.W.			γ - A - Plasmocytom					
8.4.	83/110	8,37	a) 4,3	0,19	0,44	0,54	<u>2,9</u>	<u>70</u>
			b) <u>51,5</u>	2,26	5,28	<u>6,36</u>	<u>34,6</u>	
29.4.	85/122	8,19	a) 4,17	0,2	0,4	<u>0,47</u>	<u>2,95</u>	<u>70</u>
			b) <u>50,8</u>	2,4	4,9	<u>5,7</u>	<u>36,2</u>	
14.5.	43/ 50	6,86	a) <u>3,5</u>	0,14	0,39	<u>0,5</u>	<u>2,33</u>	<u>60</u>
			b) <u>51,0</u>	2,0	5,65	<u>7,35</u>	<u>34,0</u>	
28.5.	57/ 97	8,08	a) 4,21	0,18	0,47	0,6	<u>2,62</u>	<u>70</u>
			b) <u>52,1</u>	2,26	5,83	<u>7,41</u>	<u>32,4</u>	

ZUSAMMENFASSUNG

Die durchgeführten Versuche und Vergleiche zeigen, daß die CAF-Elektrophorese häufiger erwartete pathologische Ergebnisse liefert, als die Takata-Reaktion nach Mancke Sommer. Die folgende Tabelle drückt das in Prozentzahlen aus.

	Fettleber Stadium I oder II	Chronisch- pernisi- tische Hepatitis	Chronisch- aggressive Hepatitis	Zirrhose	Plasmo- cytome
Takata- Reaktion nach M+S	100	100	950	900	100%
CAF-Elek. Alt. 101. Taka-11. oder 101. 11.	970	900	900	900	100%

Eine strenge Einteilung der Lebererkrankungen in Fettleber, chronische Hepatitiden und Zirrhose erhält man weder mit Hilfe der Takata-Reaktion, noch mit der der Elektrophorese. Für die Sicherung dieser Diagnosen sind einzig und allein die Laparoskopie und Probeexzision entscheidend.

Man darf jedoch annehmen, daß bei histologisch diagnostizierter Fettleber, Stadium I, dieses Stadium so lange weiterbesteht, wie sich, bei Ausschluß anderer, den Serumeiweißspiegel beeinflussender Krankheiten, elektrophoretisch keine Hypalbuminämie und/oder Hypergammaglobulinämie, bzw. Hyperbetaglobulinämie einstellt. Treten diese Veränderungen ein, so können sie auf eine Verminderung der Albuminsynthese durch die Leber und auf einen mesenchymalen entzündlichen Prozess in der Leber hinweisen. Es besteht dann der hochgradige Verdacht, daß die Fettleber in das

Stadium II übergegangen ist. Bei einer weiteren Zunahme dieser elektrophoretischen Veränderungen, besonders bei der gleichzeitigen Entwicklung einer Hypalbuminämie und Hypergammaglobulinämie, muß an die Entstehung einer Leberzirrhose gedacht werden (13,46,47,50,67).

Entsprechendes gilt für die chronischen Hepatitiden (32). Verschlechtern sich die Pherogramme in dem oben genannten Sinn, so ist bei bestehender chronisch persistierender Hepatitis der Übergang in die aggressive Form, oder bei chronisch aggressiver Hepatitis der Übergang in eine Zirrhose wahrscheinlich.

Die Bedeutung der CAF-Elektrophorese ist also weniger in der Stellung der Diagnose einer Lebererkrankung zu sehen, sondern mehr in der Verlaufskontrolle bei bekannter Erkrankung.

Im Prinzip gilt das auch für die Takata-Reaktion.

Für die Erkennung eines Plasmocytoms hat die Takata-Reaktion, trotz der häufig anzutreffenden stark positiven Werte, keine Bedeutung. Anders ist es dagegen bei der Elektrophorese. Der Kurvenverlauf des Pherogramms zeigt meist eine spitzgipflige Erhöhung im Gamma-Globulin-Bereich, und lenkt somit den Verdacht auf eine Paraproteinämie. In solchen Fällen sollten nicht nur die numerischen Elektrophoresewerte, sondern auch der Kurvenverlauf des Pherogramms dem Arzt vom Labor übermittelt werden.

Trotz der genannten Einschränkungen hat die CAF-Elektrophorese, nachdem sie zu einem labortechnisch einfachen Verfahren entwickelt worden war, die Takata-Reaktion nach Mancke Sommer aus dem Spektrum der Serumeiweißuntersuchungen zu Recht verdrängt.

Die Elektrophorese liefert differenziertere Angaben über die Serumproteinfraktionen und sie lenkt häufiger den Verdacht auf eine Lebererkrankung als die Takata-Reaktion (12,36,37).

1. BECK, K., W. DISCHLER, M. HELMS, B. KIANI,
K. SICKINGER, R. TENNER
Atlas der Laparoskopie
F.K. Schattauer Verlag 1968
2. BENNHOLD, H. Über zwei Fälle von Analbuminämie
Protides of the Biological Fluids,
Elsevier Publishing Company
223 - 230
3. BLOCH, V. Über einen Tagesgang der Takata-
Reaktion und seine klinische Be-
deutung
Die Medizinische
27/28, (1954), 952 - 954
4. BRÜHL, W. Leber- und Gallenwegserkrankungen
Georg Thieme Verlag, 4. Aufl. 1970
Seite 51
5. CESCHKA, J., E. RISSEL, F. WENWALKA
Papiererelektrophoretische Serumweiß-
untersuchungen bei Leberzirrhosen
Klinische Wochenschrift
34, (1956), 241 - 246
6. CONSDEN, R., A.H. GORDON, A.J.P. MARTIN
Biochem. Journal
33, (1944), 224
7. DEBET, P., JEDIGK, G. KORB, H. POPPER
H. POULSEN, P.J. SCHLIER, A. SCHMID,
H. THALER, E. UENLINGER, W. WEPLER
Systematik der chronischen Hepatitis
Deutsche Medizinische Wochenschrift
93, (1968), 2101 - 2102
8. DENNIG, H. Lehrbuch der Inneren Medizin
Georg Thieme Verlag, 8. Aufl. 1969
Band II, Seite 75
9. DITTMER, A. Stand und Perspektiven der Elektro-
phorese in der Medizin
Zschr. med. Labortechnik
3, (1967), 245 - 256

10. ENNRICH, R., H. PETZOLD

Das Bluteiweißbild bei chronischen
interstitiellen Entzündungen der
Leber.

Deutsches Archiv für klin. Medizin
202. (1955), 303 - 311

11. FALCK, I., H.G. HEINRICH, E. JUTZI, W. KÖHLER,
G. MOHNIKE, K. VETTER

Laboratoriumsuntersuchungen bei
Leberkrankheiten.

II. Mitteilung
Leberzirrhose

Dtsch. Zeitschr. f. Verdauungs-
u. Stoffwechselkrankheiten

22. (1962), 137 - 150

12. FRITZSCHE, W. Unnötige Lebertests.

Diagnostik

4. (1971), 47 - 49

13. GEROK, W. Pathogenese, Diagnose und Therapie
der Fettleber.

Med. Welt

24/Heft 21, (1973), 862 - 865

14. GIGGELBERGER, H. Zur Klinik der Leberzirrhose

Acta Hepatosplenologica

16. (1969), 34 - 46

15. GRABAR, P., P. BURTIN

Immunoelktrophoretische Analyse

Elsevier Publishing Company 1964

16. GRABAR, P., C.A. WILLIAMS

Biochim. Biophys. Acta

10. (1953), 193

17. GRASSMANN, W., K. HANNIG

Beiträge zur Methodik der papier-
elektrophoretischen Serumanalyse.

Klinische Wochenschrift

38. (1954), 338 - 340

18. GRASSMANN, W., K. HANNIG, M. KNEDEL

Über ein Verfahren zur elektrophore-
tischen Bestimmung der Serumproteine
auf Filterpapier.

Deutsche Medizinische Wochenschrift

70. (1951), 333 - 336

19. GROSSE-BROCKHOFF, H.
Pathologische Physiologie
Springer Verlag, 2. Aufl. 1969
20. HEGGLIN, R.
Differentialdiagnose innerer
Krankheiten
Georg Thieme Verlag, 11. Aufl. 1969
21. REEPE, F.
Die unspezifischen Bluteiweiß-
reaktionen.
Dietrich Steinkopff Verlag Darmstadt
1953
22. JILZLER, A.
Beitrag zur funktionellen Leber-
diagnostik.
Zschr. klin. Medizin
111. (1929), 48 - 70
23. KALK, H., E. WILDHIRT
Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie
und Leberpunktion.
Georg Thieme Verlag 1962
24. KALK, H.
Über die Fettleber.
Münch. med. Wschr.
111. (1969), 1111
25. KIENHOLZ, A.
Leberdiagnostik
Deutsches Ärzteblatt
1. (1972), 15 - 20
26. KNEDEL, M.
Die Aussagefähigkeit der Serumlabili-
tätsreaktionen bei Leberkrankheiten.
Internist
1. (1960), 164 - 174
27. KNEDEL, M., F.W. BUßE
Modellversuche zum Reaktionschemismus
von Serumlabilitätsproben.
Klinische Wochenschrift
33. (1955), 64 - 70
28. KOCH, D., U. KINDLER
Über eine "inkonstante", atypische
Leberfunktionsstörung.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
92. (1967), 838 - 840

29. KOHN, J. Membrane Filter Electrophoresis
Proceedings of the 5th Colloquium
on Protides of the Biological Fluids,
Bruges, 1957.
Elsevier Publishing Company, 1957
121 - 12
30. KOHN, J. A Cellulose Acetate Supporting
Medium for Zone Electrophoresis.
Clinica Chimica Acta
2. (1957), 297 - 303
31. KOHN, J. Small-scale Membrane Filter
Electrophoresis and Immuno-
Electrophoresis.
Clinica Chimica Acta
3. (1958), 450 - 454
32. KÜHLER, W., G. HOLNIKE, K. VETTER, H.G. HEINRICH
Laboratoriumsuntersuchungen bei
Leberkrankheiten.
III. Mitteilung
Hepatitis chronica
Dtsch. Zeitschr. f. Verdauungs-
u. Stoffwechselkrankheiten.
22. (1962), 240 - 245
33. KRAUTWALD, A., J. KIESSLING, W. SCHLAGE, J. WENDLER
Der differentialdiagnostische Wert
des Serumalbuminbildes bei biochemisch
gesicherten chronischen Leber-
erkrankungen.
Münch. Med. Wschr.
1963, 105 - 106
34. KRÜGER, H.-R., A. ADOLPHS
Die Diagnose der chronischen Hepatitis.
Dtsch. Zeitschr. f. Verdauungs-
u. Stoffwechselkrankheiten.
24. (1964), 1 - 10
35. LANGE - Firmenmitteilung:
Fakita-Test 52 u
Ausgabe II. 6/
36. LAUL, D. Über den praktischen Wert und die
Grenzen der papierelektrophoretischen
Untersuchungen.
Internist
4. (1963), 521 - 529

37. LINDNER, H. Die Bedeutung der Serumlabilitätsproben in der modernen Leberdiagnostik.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
91. (1966), 267 - 268
38. LINDNER, H. Die Technik der perkutanen Leberbiopsie nach Menghini.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
86. (1961), 1766 - 1770
39. LÖFFLER, H., A. KNOPP, H.-J. KRECKE Plasmocytome "ohne Paraprotein".
Deutsche Medizinische Wochenschrift
92. (1967), 334 - 338
40. MANCKE, R., J. LINDNER Die alkalische Sublimatfällung;
(sog. abgestufte Takata-Reaktion)
und das papierelektrophoretische
Serumeiweißbild.
Deutsches Archiv für klin. Medizin
196. (1966), 340 - 347
41. MANCKE, R., J. SOMMER Die abgestufte Takata-Reaktion
im Serum zur Diagnose von Leber-
krankheiten.
Münch. Med. Wschr.
196. (1966), 1766 - 1771
42. MÄRKI, H.H. Der Nachweis von Paraproteinen.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
91. (1966), 1502 - 1503
43. MÄRKI, H.H. Klinische Bedeutung des Paraproteinnachweises.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
91. (1966), 2085 - 2086
44. MÄRKI, H.H. Analytische Methoden zur Darstellung
der Serumeiweißkörper und ihre Aus-
sagemöglichkeiten für Klinik und
Praxis.
Deutsches Med. Journal
19. (1966), 317 - 322
45. MEIERS, H.G., G. GEMMANN "Maligner Zoster" bei normoprotein-
ämischem Plasmocytom (Bence-Jones-
Plasmocytom).
Deutsche Medizinische Wochenschrift
93. (1968), 435 - 438

46. MÜTING, D., R. FISCHER, U. KORN, J. REIKOWSKI
Pathogenese, Klinik und Biochemie
der Fettleber.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
98. (1973), 733 - 737
47. NÖCKER, J., O. HARTLEB, H. WEIDEMANN
Diagnostik der Hepatose
Dtsch. Zeitschr. f. Verdauungs-
u. Stoffwechselkrankheiten
25. (1966), 349 - 354
48. ORIOL-BOSCH, A., K.D. VOIGT
Untersuchungen zur elektropho-
retischen Trennung von Serumei-
weißkörpern an einer Cellulose-
Acetat-Folie.
Proceedings 7th Colloquium, Bruges
1959.
Elsevier Publishing Company, 1959
332 - 338
49. PERL, H.W., K.H. VOGGEL
Zur Standardisierung elektro-
phoretischer Trennverfahren auf
Celluloseacetatmembranen.
G-I-T Fachzeitschrift für das
Laboratorium
(1969), 439 - 447
50. PICKERT, H.
Die Fettleber - ihre Formen - ihre
Klinik - ihre Therapie.
Die Berliner Ärztekammer
(1970), 153 - 161
51. RIVA, G.
Das Serumeiweißbild
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart
2. Aufl., 1960
Seite: 105
52. RIVA, G.
dto.
Seite: 115 - 116
53. RIVA, G.
dto.
Seite: 216
- 53a. ROSER, H.
Bemerkungen zum Nachweis von Para-
proteinen und ihre klinische
Bedeutung.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
93. (1968), 1324 - 1326

54. SAILER, D., W. GRABNER, G. BERG
Das quantitative Verhalten der
Immunglobuline (IgA, IgG, IgM)
bei chronischen Lebererkrankungen.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
95. (1970), 1397 - 1401
55. SARTORIUS MEMBRANFILTER, Firmenmitteilung;
Membranfolien zur Elektrophorese -
Eigenschaften, Anwendung, Arbeits-
beispiele.
SM 10. Ein Handbuch der Sartorius-
Membranfilter GmbH Göttingen
56. SAUERMAN, F. Die photometrische Takata-Reaktion.
Deutsches Gesundheitswesen
9. (1954), 1141 - 1142
57. SELMAIR, H., I. VIDO, E. WILDHIRT, H. ORTMANS
Die chronisch-nekrotisierende
Hepatitis.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
95. (1970), 1397 - 1401
58. STAUB, H., A. JEZLER
Kolloidreaktionen im Serum.
Beitrag zum Mechanismus der Takata-
Reaktion.
Klinische Wochenschrift
(1935) II, 1638 - 1641
59. SCHEIFFARTH, F. Aussagefähigkeit der Serumlabilitäts-
proben.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
88. (1963), 1017
60. SCHMID, M. Laboratoriumsbefunde bei chronischer
Hepatitis.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
92. (1967), 305 - 309
61. SCHNEIDER, W. Seltene Paraproteine - Probleme
der Proteindiagnostik.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
95. (1970), 1487 - 1490
- 62a. SCHULTZE, H.E., J.F. HEREMANS
Molecular Biology of Human Proteins
Volume 1
Elsevier Publishing Company 1966
Reprinted 1969
Seite: 78 - 80

62. SCHULTZE, H.E., J.F. HEREMANS
Molecular Biology of Human Proteins
Volume 1
Elsevier Publishing Company 1966
reprinted 1969
Seite: 87 - 88
63. SCHULTZE, H.E., J.F. HEREMANS
dito.
Seite: 176 - 181
64. SCHULTZE, H.E., J.F. HEREMANS
dito.
Seite: 222 - 227
65. TAKATA, H.
Transact. of the 6th Congr. Far
East Ass. tropic. Med., Tokyo 1925,
623
66. THALER, H.
Die Leberzirrhosen
Deutsche Medizinische Wochenschrift
90. (1965), 733 - 735
67. THALER, H.
Die Diagnose der Fettleber.
Deutsche Medizinische Wochenschrift
91. (1966), 2171 - 2172
68. THEUER, D.
Indikationswandel der Laparoskopie
Diagnostik
6. (1973), 423 - 426
69. TISSELIUS, A.
Biochem. Journal
31. (1937), 1464
70. JENSEN, P., L.L. JENSEN
Elektrophorese von Proteinen
in Filterpapier.
Naturwissenschaften
37. (1950), 93
71. JENSEN, P., L.L. JENSEN
Die Werte der Serumelektrophorese
bei 2596 Untersuchungen in Bezug
auf ESR, Takata-Reaktion und
Weltmannsches Koagulationsband.
Ärztliche Wochenschrift
14. (1959), 590 - 594

72. WEPLER, W., E. WILDHIRT
Klinische Histopathologie der Leber.
Georg Thieme Verlag, 1968
Seite: 30 - 41
73. WEPLER, W., E. WILDHIRT
dto.
Seite: 42 - 47
74. WEPLER, W., E. WILDHIRT
dto.
Seite: 74 - 82
75. WILDHIRT, E.
Serumeiweißveränderungen in der
Diagnostik von Lebererkrankungen.
Deutsches med. Journal
23. (1972), 234 - 237
76. WIEBE, R.J.
On the Presence of two Albumins in
certain normal human Sera and its
genetic Determination.
Lancet
(1960), 850
77. WUHRMANN, F., H.H. MÄRKI
Dysproteinämien und Paraprotein-
ämien.
Schwabe & Co. Verlag, Basel, Stuttgart
1968
Seite: 232 - 242
78. WUHRMANN, F., H.H. MÄRKI
dto.
Seite: 261
79. WUHRMANN, F., H.H. MÄRKI
dto.
Seite: 277 -
80. WUHRMANN, F., H.H. MÄRKI
Seite: -
81. WUHRMANN, F., H.H. MÄRKI
Seite: 592 -
82. WUHRMANN, F., H.H. MÄRKI
dto.
Seite: 704 - 705

33. YEOMAN, W.B. Albumin trail in Paper Protein
Electrophoresis
Clinica Chimica Acta
4. (1959), 245 - 251
34. YEOMAN, W.B. Factors affecting Albumin trailing
during Electrophoresis.
Clinica Chimica Acta
5. (1960), 75 - 81

L e b e n s l a u f

Am 16. August 1941 wurde ich, Wolfgang Klein, als Sohn des Lehrers Richard Klein und dessen Ehefrau Gertrud Klein geboren.

Ich besuchte die Schule bis zur Mittleren Reife und bestand am 1. März 1961 nach einer dreijährigen Lehrzeit die Kaufmannsgehilfenprüfung als Einzelhandelskaufmann. Nach einer zweijährigen Vorbereitung an einer Abendschule unterzog ich mich am 5. Mai 1964 der Reifeprüfung für Schulfremde.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin und am 9. März 1973 bestand ich die Ärztliche Prüfung.

